Université de Montpellier. — Faculté de Pharmacie

N° 123

DOSAGES
DES
PRINCIPES ACTIFS DANS LES DROGUES
SERVANT A OBTENIR QUELQUES EXTRAITS ALCOOLIQUES
(AVEC L'ALCOOL A 70°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE L'ACONIT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le Janvier 1922

PAR

R. BORDIER

Pharmacien de 1re Classe

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY : MM. ASTRUC, Professeur, *Président.*
TARBOURIECH, Professeur. } *Assesseurs.*
CANALS, Chargé d'agrégat. }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

DOSAGES

DES PRINCIPES ACTIFS DANS LES DROGUES

servant à obtenir quelques extraits alcooliques

(avec l'alcool à 70°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE L'ACONIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547021_0149

Université de Montpellier. — Faculté de Pharmacie

N° 123

DOSAGES
DES
PRINCIPES ACTIFS DANS LES DROGUES
SERVANT A OBTENIR QUELQUES EXTRAITS ALCOOLIQUES
(AVEC L'ALCOOL A 70°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE L'ACONIT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le Janvier 1922

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

R. BORDIER

Pharmacien de 1re Classe

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY : MM. ASTRUC, Professeur, *Président*.
TARBOURIECH, Professeur. } *Assesseurs.*
CANALS, Chargé d'agrégat. }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)
14, Avenue de Toulouse.— Téléphone : 8-78
—
1922

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (✻, I. P. ❁)	*Doyen.*
H. FONZES-DIACON (✻, I. P. ❁).	*Assesseur.*
N	*Secrétaire.*
GOT (I. P. ❁) et IZARD (I. P. ❁).	*Secrétaires honoraires.*

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ❁)	*Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
G. MASSOL (✻, I. P. ❁).....	*Physique appliquée.*
Ch. ASTRE (I. P. ❁)	*Chimie organique.*
H. IMBERT (I. P. ❁).....	*Analyse chimique.*
H. FONZES-DIACON (✻, I. P. ❁).	*Chimie minérale.*
A. ASTRUC (I. P. ❁)	*Pharmacie galénique et industrielle.*
P.-J. TARBOURIECH (✻, I. P. ❁).	*Pharmacie chimique.*
A. JUILLET (I. P. ❁).....	*Matière médicale.*

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (I. P. ❁), doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

CHARGÉS DE COURS

MM. H. IMBERT (I. P. ❁).....	*Toxicologie.*
A. ASTRUC (I. P. ❁).....	*Hydrologie.*
P.-J. TARBOURIECH (✻, I. P. ❁).	*Chimie biologique.*
M.-A. FAUCON (✻, A. ❁).....	*Fonctions en chimie organique.*
E. CANALS.....	*Botanique cryptogamique.*
L. EMBERGER	*Zoologie pharmaceutique.*
MOYE, prof. Fac. Droit (I. P. ❁)..	*Législation pharmaceutique.*

AGRÉGÉS

MM. M.-A. FAUCON (A. ❁).
E. CANALS, chargé d'agrégation.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (✻, A. ❁).....	*Physique.*
L. FARRÉ (A. ❁).....	*Chimie et Pharmacie.*
E. DALMIER	*Histoire naturelle.*

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

DOSAGES

DES

PRINCIPES ACTIFS DANS LES DROGUES

SERVANT A OBTENIR QUELQUES EXTRAITS ALCOOLIQUES

(avec l'alcool à 70°)

ÉTUDE SPÉCIALE DE L'ACONIT

INTRODUCTION

Le dosage des principes actifs dans les drogues végétales a pris une telle importance, en ces dernières années, qu'il domine presque toutes les recherches pharmaceutiques entreprises depuis le début du siècle.

Différentes considérations ont concouru à inciter les pharmaciens à diriger leurs travaux dans une voie dont les résultats sont déjà féconds. Les uns sont guidés uniquement par le souci de se renseigner sur la valeur thérapeutique des médicaments retirés de ces drogues, les autres se sont surtout préoccupés de leur valeur commerciale.

Nombreux sont donc les travaux entrepris dans le but d'étudier les plantes médicinales et plus particulièrement encore pour effectuer le dosage de leurs principes actifs, tant dans le végétal que dans les médicaments qui dérivent de celui-ci.

Une étude de ce genre est reprise dans le présent travail, sur les drogues qui servent à obtenir une classe d'extraits officinaux : celle des extraits alcooliques préparés avec l'alcool à 70°. Ces drogues sont : l'aconit, la digitale, la belladone, la jusquiame, la colchique et l'ipéca.

Dans la première partie, nous passerons en revue les méthodes proposées par différents auteurs pour le titrage des alcaloïdes dans les végétaux et en particulier dans ceux qui nous occupent.

Dans la deuxième partie, nous traiterons spécialement de l'aconit. Après avoir choisi une des méthodes appliquées particulièrement à cette drogue, et donné les raisons de ce choix, nous apporterons à celle-ci quelques modifications pour la rendre rigoureusement précise, et nous verrons qu'elle permet un titrage exact des poudres, quelle qu'en soit la ténuité.

De même, nous étudierons les procédés de dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit, et nous verrons quels compléments doivent être apportés à la méthode proposée par le Codex pour ce dosage, afin de le rendre d'une exactitude rigoureuse.

La pharmacopée indique, en effet, qu'en opérant suivant le mode opératoire donné, on obtient *sensiblement* la quantité d'alcaloïdes contenue dans 5 gr. d'extrait (c'est-à-dire la prise d'essai) ; or il importe, maintenant que la pharmacie a depuis longtemps quitté le domaine de l'alchimie pour devenir une science précise, de remplacer le mot « sensiblement » par celui de « exactement », c'est ce que nous nous sommes appliqué à faire ici.

Nous avons procédé ensuite à des dosages d'extraits commerciaux avec la méthode du Codex et avec cette

dernière complétée ; les résultats obtenus sont consignés dans des tableaux comparatifs.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous avons préparé quelques extraits avec des poudres dont la teneur en alcaloïdes nous était connue ; ces extraits ont d'abord été obtenus en opérant comme l'indique le Codex, et ensuite en modifiant les prescriptions de ce dernier.

On trouvera aussi, au cours de ce travail, la description d'un appareil à lixiviation à chaud, imaginé par nous.

Enfin, chaque division du mémoire présente son intérêt particulier et sa conclusion.

Il me reste encore à signaler que l'idée de cette thèse est due à M. le professeur Astruc, dont l'érudition et l'esprit toujours en éveil donnent une impulsion si forte à l'étude de la pharmacie galénique et qui a bien voulu m'autoriser à m'inscrire dans son laboratoire et à prendre la direction de ce travail.

Qu'il me soit permis ici de lui offrir l'expression de ma vive et respectueuse gratitude.

J'adresse mes meilleurs remerciements à M. Canals, docteur ès sciences, chargé d'agrégation, qui voulut bien m'aider de ses précieux conseils, malgré le retard que j'occasionnais ainsi à ses recherches personnelles, et le prie de croire à la fidélité de mon souvenir.

Je prie aussi M. le professeur Tarbouriech de bien vouloir accepter mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

PREMIÈRE PARTIE

Les méthodes proposées pour le dosage des alcaloïdes dans les plantes ou dans leurs extraits sont nombreuses et variées.

Nous examinerons d'abord celles qui ont été élaborées pour être appliquées à tous les principes actifs végétaux en général ; et ensuite nous étudierons celles qui sont particulières aux végétaux, dont l'extrait officinal est obtenu avec l'alcool à 70°, c'est-à-dire à l'aconit, à la digitale, à la belladone, à la jusquiane, à la colchique et à l'ipéca.

CHAPITRE I

Examen des différents procédés généraux employés jusqu'à ce jour pour le dosage des alcaloïdes dans les plantes et dans les médicaments préparés au moyen de ces plantes.

En 1893, MM. Grandval et Lajoux (1) indiquaient un mode de *dosage des alcaloïdes à l'aide de l'iodure double de mercure et de potassium.*

L'iodure double de mercure et de potassium, souvent désigné sous les noms de réactif de Mayer, réactif de Tanret, a été appliqué en 1830 à la recherche de la strychnine et étudié d'une manière approfondie par Valser en 1862.

Ce dernier avait observé que cet iodure double précipitait l'albumine de l'urine, et il concluait de cette constatation que le réactif en question ne pouvait pas servir pour le dosage des alcaloïdes dans les liqueurs extractives.

---

(1) Grandval-Lajoux : *Répertoire de pharmacie* (3), t. 5, p. 436, 1893.

Cette question de la recherche et du dosage des alcaloïdes dans les végétaux par le réactif iodo-mercurique a été reprise plus tard par MM. Grandval et Valser, et, après le décès de ce dernier, par MM. Grandval et Lajoux.

Voici exposés les résultats de leurs travaux :

La plante pulvérisée est imbibée de son poids de sous-acétate de plomb liquide, qui donne par double décomposition, avec les sels naturels d'alcaloïdes, de l'acétate d'alcaloïde et des sels de plomb insolubles.

L'oxyde de plomb du sous-acétate a aussi l'avantage de former des laques insolubles avec les matières colorantes et extractives et de précipiter les matières albuminoïdes.

Après 5 minutes de contact, la poudre est tassée fortement dans un appareil à déplacement et traitée par de l'eau distillée ; on laisse en contact deux heures, puis on opère un déplacement méthodique par l'eau, jusqu'à ce que la liqueur ne renferme plus d'alcaloïdes (vérification avec le réactif iodo-mercurique, après acidification avec l'acide sulfurique).

La liqueur provenant de la lixiviation est additionnée d'un excès d'acide sulfurique, filtrée et précipitée ensuite par un excès de réactif de Valser, tant qu'il se forme un précipité.

Le dépôt renferme, outre les alcaloïdes, l'albumine de la plante.

Pour dégager les alcaloïdes, deux manières sont proposées :

1° Le précipité est additionné de cyanure de potassium en excès, d'un peu de soude caustique, et on agite avec de l'éther (ou un autre dissolvant, si l'éther

ne doit pas dissoudre l'alcaloïde). Le cyanure de potassium s'empare du mercure, la soude se combine à l'acide iodhydrique, et l'alcaloïde mis en liberté passe dans l'éther.

Comme il se produit une émulsion, empêchant l'éther de se rassembler, les auteurs ajoutent un peu d'huile d'olive ; l'alcool remplirait le même but, mais l'éther alcoolisé dissout un peu d'iodo-cyanure de mercure, ainsi que des matières résineuses ; enfin l'eau alcoolisée retient un peu d'alcaloïdes ; donc, pour ces raisons on ne devra pas additionner d'alcool.

Le mélange est épuisé avec l'éther ; lorsque cet épuisement est terminé, on agite la solution éthérée avec de l'acide sulfurique au dixième, puis avec de l'eau jusqu'à parfait épuisement.

On traite par la soude, et on agite à nouveau avec de l'éther qui dissout l'alcaloïde mis en liberté. L'éther donne, après évaporation, un résidu d'alcaloïdes qui sont, dans bien des cas, assez purs pour cristalliser.

2° On peut, de préférence, décomposer le précipité mercuriel en ajoutant goutte à goutte une solution de sulfure de sodium au tiers jusqu'à ce qu'il y en ait un léger excès, ce qu'on reconnaît en déposant une goutte du liquide sur du papier à filtrer, à côté d'une goutte d'acétate de plomb ; si le sulfure est en excès, il se forme une zone brune au contact des deux gouttes.

Après agitation pendant une heure, on ajoute de l'acide sulfurique en excès ; on filtre et on lave le précipité de sulfure de mercure.

Le liquide sulfurique est additionné d'un excès de soude caustique, puis on agite avec de l'éther huileux,

qui s'empare de l'alcaloïde ; on continue l'opération comme précédemment.

Si au lieu d'huile on se servait d'alcool, pour éviter l'émulsion, il se formerait du mercaptan, difficile à éliminer.

Ce procédé réussit pour doser la grande majorité des alcaloïdes, à l'exception des alcaloïdes liquides ; toutefois, la spartéine, alcaloïde liquide, peut être dosée dans le genêt par le réactif Valser.

Parmi les alcaloïdes solides, l'atropine est rebelle au dosage par le réactif iodo-mercurique ; elle précipite mal, de sorte qu'il est impossible d'y recourir pour le titrage des feuilles ou bien de la racine de belladone.

En 1894, Keller (1) donne une méthode générale de dosage applicable à la plupart des alcaloïdes.

Le procédé consiste à traiter les substances par un alcali en présence d'éther, ou d'un mélange d'éther et de chloroforme. On décante la solution éthérée d'alcaloïde ; on l'agite avec un acide. La solution acide est saturée par l'ammoniaque, et les alcaloïdes mis en liberté sont épuisés par l'éther ou par un mélange : éther, 2 parties ; chloroforme, 3 parties. Par évaporation du solvant, on obtient l'alcaloïde en question.

Certaines précautions sont indispensables, c'est ainsi que dans certains cas il est nécessaire de dégraisser préalablement la poudre.

En général, trois agitations avec un acide dilué à 1 % suffisent pour enlever tout l'alcaloïde au solvant.

---

(1) Keller : Mitteilungen über die Wertbestimmung von Drogen (*Schweizer Wochenschrift f. Chemie und Pharm.*, XXXII, 44-47, 56-58, 67-69, 121-126, 133-136, 1894).

La solution acide est également épuisée trois fois par le solvant, après alcalinisation. Enfin, il est préférable d'introduire le solvant d'abord, l'alcali ensuite.

Pour titrer le résidu sec d'alcaloïdes, on le dissout dans 5 cc. d'alcool, on ajoute de l'eau jusqu'à formation d'un trouble persistant et on titre à l'hématoxyline avec de l'acide chlorhydrique N/10 ou N/20.

En 1893, le docteur Siedler (1) recommande le chloroforme ammoniacal comme liquide extractif des alcaloïdes. Il prépare ce liquide en faisant passer un courant de gaz ammoniac pur et sec, jusqu'à saturation, dans du chloroforme refroidi par la glace.

En 1899, M. Elie Falières (2) recommande l'emploi d'une solution d'oxyde de cuivre ammoniacal comme indicateur, lequel est préparé de la façon suivante :

« En dissolvant 10 gr. de sulfate de cuivre dans 500 cc. d'eau, on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à ce que le précipité soit complètement dissous ; on complète à 1.000 cc. ; on filtre, et on titre par rapport à l'acide sulfurique N/10. »

Mode opératoire à suivre pour le dosage :

On place dans un vase 10 cgr. d'alcaloïde et 20 cc. d'acide sulfurique, on met le vase sur un fond noir, et après dissolution on additionne la liqueur d'épreuve jusqu'à louche persistant. N centimètres cubes de solution d'oxyde de cuivre, moins 20 cc., correspondent à

---

(1) Siedler : *Répertoire de pharmacie* (3), t. 10, p. 267, 1898 (d'après Berichte der deutsch. pharm. Gesellschaft, 1898, p. 28).

(2) Falières : *Journ. de pharmacie et chimie* (6), t. 10, p. 417, 1899.

l'acide combiné à l'alcaloïde et par suite indiquent le poids de l'alcaloïde.

L'auteur a ainsi cherché, en dehors des indicateurs colorés, une réaction finale nette, non influencée par la coloration des solutions et capable de se produire également avec tous les alcaloïdes.

La même année, MM. H.-M. Gordin et A.-B. Prescott (1) élaborent une méthode générale d'extraction et de dosage des alcaloïdes.

On prélève de 1 à 4 gr. de substance : celle-ci est broyée finement et mise dans un flacon à large ouverture, de 250 à 300 cc. On l'additionne peu à peu de 5 parties en poids d'un mélange de 5 volumes d'ammoniaque concentrée, 5 volumes d'alcool, 10 volumes de chloroforme et 10 volumes d'éther, en triturant énergiquement la matière, puis on bouche et on abandonne 4 à 5 heures.

On fait passer dans le liquide un violent courant d'air pour éliminer la majeure partie du liquide organique, et on achève la dessiccation dans le vide, sur l'acide sulfurique.

Le résidu est pulvérisé et mélangé avec 5 parties de chlorure de sodium en poudre. Le tout est épuisé d'abord à froid 5 à 6 heures, puis à chaud, par un liquide approprié.

L'extrait est évaporé à 30° ; repris par quelques centimètres cubes d'eau acidulée ; on filtre et on dose l'alcaloïde dans la liqueur, par un des procédés usuels. (Ce

(1) Gordin-Prescott : *Bulletin Soc. chimique* (3), t. 22, p. 664, 1899 (d'après Journ. of Am. Chem. Soc., t. 21, p. 231-239).

procédé ne convient pas au dosage de l'émétine, car l'extraction en est incomplète.)

O. Linde (1) critique le procédé Keller, dans lequel la substance à essayer est traitée par l'ammoniaque, un lait de MgO, ou de la potasse étendue, puis par l'éther ou un mélange de chloroforme et d'éther. La solution qui peut contenir des graisses, des matières colorantes, doit être, d'après l'auteur, traitée par un acide étendu, puis décantée et alcalinisée,et on répète alors l'action des dissolvants, on évapore et on pèse.

On reprend alors par l'alcool, on additionne d'eau jusqu'à trouble, et on titre avec l'acide chlorhydrique à N/10 ou N/20.

La méthode pondérale et la méthode acidimétrique doivent se contrôler : la première laisse passer les impuretés que la deuxième mettra en évidence. La deuxième donne des résultats trop forts, lorsque le produit essayé contient des substances basiques différentes des alcaloïdes à doser.

Dans un travail sur l'*emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes*, M. Gabriel Bertrand (2) passe en revue divers réactifs généraux des alcaloïdes et montre les défauts de ceux-ci :

Le chlorure de platine donne des combinaisons bien définies dans lesquelles on peut doser le métal par simple calcination (ce qui est précieux pour évaluer le poids moléculaire des alcaloïdes et les distinguer entre eux) ;

---

(1) Linde : *Bulletin de la Soc. chimique* (3), t. 22, p. 1072, 1899 (d'après Arch. de pharm., t. 237, p. 392, 20. 7. 99 et 31. 8. 99).

(2) Bertrand : *Bulletin de la Soc. chimique* (3), t. 21, p. 434, 1899.

mais il précipite les corps ammoniacaux et potassiques ; il n'est pas très sensible ; il est cher et se prête mal, surtout en grand, à l'extraction des alcaloïdes. D'autres réactifs, comme l'iodure de potassium iodé, les iodures doubles de potassium et de mercure ou de potassium et de bismuth, le phosphomolybdate de sodium, l'acide phosphotungstique, etc., sont beaucoup plus sensibles, mais ils ont, à des degrés divers, l'inconvénient de fournir des précipités de composition mal définie, difficiles à analyser, instables et dont on ne peut régénérer l'alcaloïde qu'avec difficulté.

L'auteur propose comme réactif général des alcaloïdes l'acide silicotungstique ($12\ TuO^3.\ SiO^2.\ 2\ H^2O$), libre ou à l'état de sel alcalin, et signale que ce réactif est à l'abri des critiques énumérées plus haut. « Il donne des sels bien définis, absolument stables, dont l'analyse peut être faite aisément et avec exactitude.

» Il possède l'avantage sur le chlorure d'or et le chlorure de platine d'avoir un poids moléculaire beaucoup plus considérable (environ 3.000), sa sensibilité est la plus grande de tous et rien n'est plus facile que d'extraire les alcaloïdes des combinaisons insolubles où il les engage.

» Il est préférable d'employer des solutions étendues (5 gr. d'acide cristallisé, ou de sel de sodium pour 100cc. d'eau distillée). »

Les silicotungstates d'alcaloïdes sont insolubles, ou presque insolubles. (Dans une réunion, la quatrième, tenue à Hambourg par des naturalistes et médecins allemands, Godefroy avait déjà signalé la faible solubilité des combinaisons de l'acide silicotungstique avec certains alcaloïdes (atropine, cinchonine, quinine.)

« Quand on chauffe un précipité de silicotungstate

d'alcaloïde au sein du liquide où il a pris naissance, il perd immédiatement une certaine quantité d'eau.

» Le nouvel hydrate, qu'on peut aussi obtenir directement par précipitation à chaud, est une poudre très ténue, lente à se déposer, et qui passe assez facilement, surtout au début de la filtration, à travers les papiers ordinaires ; on doit reverser sur le filtre la première portion du liquide, et la filtration est toujours un peu longue.

» Un excès de silicotungstate de sodium diminue la sensibilité de la réaction, tandis que la présence d'un peu d'acide tendrait au contraire à l'augmenter.

» Pour l'aconitine, le silicotungstate devient beaucoup plus visible par chauffage à + 100° et refroidissement. »

Nous verrons, dans la suite, l'application de ce phénomène dans la méthode donnée par le Codex, pour le dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit.

Malgré leur stabilité, les silicotungstates d'alcaloïdes sont attaqués par certains réactifs, notamment les réactifs oxydants. Ceci permet, dans certains cas, d'utiliser directement le précipité fourni par l'acide silicotungstique pour effectuer la réaction colorée caractéristique de l'alcaloïde.

Mais un des principaux avantages qui résultent de l'emploi de l'acide silicotungstique est la facilité avec laquelle on peut régénérer les alcaloïdes des précipités obtenus.

Ces précipités sont en effet décomposés instantanément à froid par les alcalis, même très étendus, avec mise en liberté de l'alcaloïde.

En 1900, *l'hydrate de chloral* est utilisé par

M. Schaer (1) *pour l'extraction et le dosage des alcaloïdes dans les plantes*. Dans un travail antérieur (2), l'auteur indiquait que les solutions concentrées d'hydrate de chloral dissolvent un grand nombre de composés :

Alcaloïdes, glucosides, résines, gommes-résines, huiles essentielles, huiles grasses, amidon, etc.

Les alcaloïdes, et leurs sels en particulier, y sont très solubles. Ces propriétés rendent son emploi fort avantageux lorsqu'on veut extraire les alcaloïdes ou les glucosides d'une plante qui renferme, en outre, une grande quantité de résines ou de gommes-résines.

On sait, en effet, que ces matières rendent toujours le traitement difficile, et parfois s'opposent à l'extraction totale du principe actif, dont le dosage est ainsi rendu impossible.

Après épuisement de la plante avec la solution d'hydrate de chloral, on a une dissolution contenant les alcaloïdes ou les glucosides, en même temps que l'amidon et les résines qu'elle renfermait.

En diluant cette solution avec de l'eau, on détermine la précipitation des résines, des huiles essentielles, etc.; en l'étendant d'alcool, on peut éliminer les matières gommeuses et l'amidon.

On obtient facilement ensuite la séparation des alcaloïdes des glucosides par les méthodes habituelles.

Si l'extraction de l'alcaloïde se trouvait empêchée par une grande quantité de cire ou de matières grasses, on pourrait employer avec avantage la solution d'alcoolate de chloral, qui dissout facilement ces composés.

---

(1) Schaer : *Journal de pharm. et chimie* (6), t. 11, p. 180, 1900 (d'après Zeitschrift für analitische Chemie, XXXVIII, 469-472).

(2) Schaer : *Zeitung*, XLIII, 714, 1898.

Il faudrait au contraire renoncer totalement à l'emploi, soit de l'hydrate, soit de l'alcoolate de chloral, si la plante analysée renfermait du caoutchouc ou de la gutta-percha, qui leur résistent totalement.

Ce mode d'extraction des alcaloïdes et des glucosides possède encore l'avantage d'éviter complètement leur altération par la fermentation, quelque lentement qu'on opère, car on sait que l'hydrate de chloral est un excellent antiseptique.

J. Formanek (1) recommande comme *nouvel indicateur coloré, le vert d'alizarine* (qui est une matière colorante appartenant au groupe des oxazines ou des thiazines que l'on prépare par l'action de l'acide β naphto-quino-sulfonique sur l'acide 2 amido. 1 naphtol. 4 sulfonique).

Le produit obtenu se dissout dans l'eau, en donnant une solution vert sale. (Dans l'alcool la solution est rouge.)

Sous l'influence des acides, la couleur de la liqueur passe du vert sale au rouge carmin et par les alcalis la teinte vire du rouge au vert franc.

H. Gordin (2) indique *une méthode alcalimétrique pour le dosage des alcaloïdes salifiables.*

A une certaine quantité d'alcaloïde on additionne une solution d'acide chlorhydrique N/20, puis de la liqueur iodo-iodurée jusqu'à plus de précipité. On étend à 100 cc. et on filtre. On recueille 50 cc. qu'on décolore à l'hypo-

(1) Formanek : *Journal de pharm. et chimie* (6), t. 12, p. 223, 1900 (d'après Uber einen neuen Indicator. Zeitschrift für analitische Chemie, t. 39, p. 99).

(2) Gordin : *Bull. Soc. chimique* (3), t. 24, p. 473, 1900.

sulfite à 10 %. On titre avec une solution de soude N/20 en présence de phtaléine.

On sait alors par différence le nombre de cc. d'acide chlorhydrique N/20 correspondant à la quantité d'alcaloïde dont on est parti, et par suite la proportion de cette base qui correspond à 1 cc. d'acide chlorhydrique N/20. On en déduit, d'après le poids moléculaire, la quantité correspondante des autres alcaloïdes.

1 cc. d'acide chlorhydrique correspond à 0,0160 de strychnine, à 0,0139 d'atropine, etc.

En 1901, M. A. Astruc (1), dans une étude *sur le dosage alcalimétrique des alcaloïdes*, utilise comme dissolvant de ceux-ci l'eau distillée et aussi un liquide neutre, la benzine, ou, pour les alcaloïdes insolubles dans ce véhicule, l'alcool amylique, l'alcool absolu ou un mélange d'éther et de benzine. L'auteur passe en revue les alcaloïdes dérivés de la pyridine, de la tropanine, de la quinoléine, de l'isoquinoléine, de la purine, etc., et formule, à côté de nombreux résultats particuliers, les remarques générales suivantes :

« 1° Bien que respectivement comparables entre eux, les résultats obtenus en solution aqueuse et en milieu neutre diffèrent sensiblement.

» Les divergences que l'on observe sont dues surtout à l'action dissociante exercée par les dissolvants, action qui varie suivant le liquide employé (eau, alcool, etc.).

» 2° La comparaison des nombres trouvés par alcalimétrie effectuée en liquide neutre rend seule bien compte de l'énergie basique relative des alcaloïdes étudiés, en

(1) Astruc : *Thèse de doctorat en pharmacie.* Montpellier, 1901.

même temps qu'elle permet de déceler les diverses fonctions qui peuvent exister dans un même corps.»

M. Lyons (1), en 1904, présente une *méthode générale perfectionnée de dosage des alcaloïdes*, dont voici le mode opératoire :

On prend un percolateur cylindrique, à robinet intérieur, de 20 cm. de haut sur 2 cm. 5 de diamètre, placé au-dessus d'un tube de 5 cm. de large et de 3 cm. de diamètre intérieur.

On humecte un poids de poudre correspondant à 10 gr. de poudre sèche, avec un mélange d'ammoniaque, d'alcool, d'éther et de chloroforme (ammoniaque 1 cc., alcool 4 cc., plus 5 cc. de : chloroforme 1 partie et éther 6 parties), dans une capsule ; on la transvase avec soin dans le lixiviateur et on la presse fortement au moyen d'une baguette de verre.

La petite quantité de poudre restant adhérente à la capsule et à l'agitateur est enlevée avec un tampon de coton que l'on met dans le percolateur au-dessus de la poudre. On bouche le lixiviateur et on laisse en contact 5 à 10 minutes. On épuise ensuite complètement avec un mélange d'éther et de chloroforme ; on ne doit laisser tomber qu'une goutte par seconde.

Pour s'assurer de la fin de l'épuisement, on recueille 15 gouttes de lixivié que l'on agite avec une goutte d'acide sulfurique normal. On évapore l'éther et le chloroforme et on essaie la solution acide par le réactif de Mayer.

---

(1) Lyons : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 19, p. 155, 1904 (d'après *Pharm. Review*, t. XXI, p. 428).

On évapore, on pèse le résidu sec et on titre acidimétriquement.

M. A. Panchaud (1) préconise un *nouveau mode opératoire pour le dosage des alcaloïdes dans les drogues :*

« 12 gr. de drogue pulvérisée sont mis en contact avec une quantité suffisante de dissolvant approprié. On agite, puis on ajoute un alcali, on laisse en contact.

» On décante ensuite dans un Erlenmeyer, autant de solution claire que possible. On pèse et on distille jusqu'à poids donné. On ajoute alors de l'alcool absolu, puis un peu de solution alcoolique d'hématoxyline (plus un peu d'éther, si l'épuisement a lieu par l'éther-chloroforme), puis 10 cc. d'eau et on titre avec une solution d'acide chlorhydrique N/10. Quand la couleur violette est passée au brun rouge, on ajoute 30 cc. d'eau et on poursuit le titrage jusqu'à couleur jaune citron.

» Les extraits secs seront d'abord broyés avec du sable, et traités ensuite.

» Les extraits mous seront fluidifiés avec de l'alcool faible, puis évaporés en présence de sable. »

Thoms (2), en 1905, emploie *l'iodure double de bismuth et de potassium pour le dosage des alcaloïdes*, et en particulier pour l'essai de l'extrait de belladone.

---

(1) Panchaud : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 19, p. 213, 1904 (d'après Alcaloïdbestimmungen der Drogen. *Allgemeiner Theil Schweizer Wochenschr. f. Chemie u. Pharm.*, p. 434-488, 494-500, 511-512, 1903).

(2) Thoms : *Journal de pharm. et chimie* (6), t. 21, p. 605, 1905 (d'après Die Verwendung der Kaliumwismutisdidlœsung zur Bestimmung von Alkaloïden. *Ber. der. deutsch. pharm. Gesellschaft*, p. 85, 1905).

Nous trouverons indiqué le mode opératoire, avec ceux préconisés spécialement pour le dosage des alcaloïdes de la belladone.

Le réactif se prépare de la manière suivante :

On dissout 80 gr. de sous-acétate de bismuth dans 200 gr. d'acide azotique de densité 1,18 (30 p. 100) et l'on verse cette liqueur dans une solution aqueuse concentrée de 272 gr. d'iodure de potassium. Le nitrate de potassium formé cristallise, pour la plus grande partie ; on le sépare, et l'on évapore la liqueur jusqu'à ce qu'elle soit réduite au volume de 1 litre.

En 1907, M. H. Welesler (1) recommande la méthode suivante, pour *éliminer à l'état de tartrate tout l'ammoniaque qui existe dans la plupart des drogues* sous forme de sels, *cet ammoniaque étant dosé, en totalité ou en partie, comme alcaloïde* par les autres méthodes d'analyse :

A 85 cc. d'alcool absolu froid, dans lequel on a fait dissoudre 1 gr. 5 d'acide tartrique, on ajoute 10 cc. d'extrait fluide (pour les extraits solides, on en dissout 2 gr. dans 10 cc. d'alcool à 50°) et on complète avec de l'alcool absolu, jusqu'à 100 cc. On agite énergiquement, on laisse reposer pendant quelques minutes, on filtre et on évapore à sec 50 cc. du filtrat, dans une capsule plate de 15 cm. de diamètre, de telle sorte qu'en agitant, l'extrait se trouve, à la fin, sur la plus grande surface possible. On refroidit rapidement, on ajoute 10 cc. d'acide sulfurique 1/2 normal, on fait aller et venir le vase jusqu'à ce que l'extrait se trouve uniformément réparti dans l'acide. Après deux minutes de repos, on filtre à travers

(1) Welesler : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 26, p. 310, 1907 (d'après Am. Journ. of Pharm., LXXIX, p. 301, 1907).

un tampon de coton humecté d'eau et on lave à deux reprises en employant chaque fois 5 cc. d'eau.

On verse ensuite le liquide filtré dans une ampoule à décantation et on y ajoute tout d'abord un mélange de 10 cc. de chloroforme et de 4 cc. d'éther, puis 4 cc. ou quantité suffisante de lessive de potasse à 20 o/o et l'on agite fortement.

On abandonne au repos et, les liquides étant séparés, on reçoit la couche inférieure dans une deuxième ampoule à décantation où on l'agite avec 15 cc. d'eau ; la couche inférieure est encore recueillie dans une troisième ampoule et agitée de même avec 15 cc. d'eau. La couche inférieure de ce liquide est filtrée dans une quatrième ampoule à séparation d'environ 150 cc., à travers un tampon de coton imbibé de chloroforme, et, s'il s'agit d'un alcaloïde volatil, ce tampon de coton est lavé ensuite avec 5 cc. de chloroforme, de même lors de toutes les opérations précédentes ; il ne faut pas oublier de laver les robinets des ampoules avec 1 cc. de chloroforme.

On doit répéter cette extraction avec des lavages successifs jusqu'à ce qu'il ne passe plus d'alcaloïde dans la solution éthéro-chloroformique.

Enfin, on mélange les solutions des alcaloïdes et on agite avec un excès d'acide sulfurique N/50 ou N/10. On additionne ensuite de cochenille ou d'une solution d'éosine iodée dans l'éther saturé d'eau, et on dose avec une solution de soude N/50.

En 1909, une nouvelle *méthode de dosage des alcaloïdes par HgI^2* est présentée par Gunnar (1) ; l'auteur reprend

(1) Gunnar : *Bull. Soc. chimique* (4), t. 6, p. 683, 1909 (d'après *Chem. Zeit.*, t. 32, p. 1149-1150, 1162-1163, 1186-1187, 1212-1213, 11. 12. 1908).

l'ancien procédé de Mayer consistant à précipiter les alcaloïdes par une solution de 6 gr. 775 de $HgCl^2$ + 25 gr. IK dans un litre d'eau, en le modifiant ainsi :

Le sel d'alcaloïde, convenablement dilué en solution neutre ou acide, est titré avec un excès de solution HgI^2 N/20, puis on fait une nouvelle dilution à un volume donné, et on détruit l'excès de HgI^2 par un excès de KCy. L'excès de ce dernier est enfin dosé par NO^3Ag en présence d'iodure de potassium.

Un tableau indique le nombre de cc. de solution de HgI^2 nécessaires pour précipiter 0 gr. 100 d'alcaloïde.

En 1912, M. Daels (1) préconise une *nouvelle méthode pour le dosage des alcaloïdes dans les plantes officinales.*

Nous donnerons seulement ici le principe de cette méthode, dont les modes opératoires particuliers à l'aconit, à la belladone, à la jusquiame et à l'ipéca seront indiqués lors de l'étude des différents procédés employés spécialement pour le dosage des principes actifs de ces plantes officinales.

L'auteur libère les alcaloïdes avec une base forte, et les extrait avec un liquide approprié, dans un appareil à reflux, supprimant ainsi les distillations et les agitations dans les boules à décantation (lesquelles déterminent souvent des émulsions, surtout quand les plantes sont riches en chlorophylle).

M. Daels, après plusieurs essais, a adopté l'extraction d'une demi-heure. Au bout de deux heures d'ébullition,

---

(1) Daels : *Répertoire de pharmacie* (3), t. 24, p. 409, 1912 (d'après *Journal pharmacie d'Anvers*, 31 juillet 1912).

on a des chiffres plus élevés, mais ceux-ci sont faussés par une certaine quantité d'alcali dissous dans le liquide extracteur.

La base employée est la soude. Si l'on emploie 200 cc. de chloroforme, après demi-heure d'ébullition, il aura dissous 0 cc. 8 de solution NaOH N/10 ; cette quantité constitue un facteur de correction qu'on doit retrancher. La richesse de la poudre n'influe pas sur le dosage. Après demi-heure d'ébullition, l'extraction est complète, de plus il n'y a pas à redouter l'action de la chaleur.

M. Self (1) fait en 1915 une remarque sur une *cause d'erreur dans le dosage des alcaloïdes*, cette cause d'erreur pouvant se produire quand on épuise un liquide aqueux, alcalinisé par l'ammoniaque, à l'aide d'un solvant volatil (éther, chloroforme).

En effet, si des traces du liquide aqueux qui renferme des sels d'ammonium se trouvent entraînées avec le solvant, il se produit, au cours de l'évaporation et de la dessiccation du résidu, un déplacement partiel de l'ammoniaque par l'alcaloïde avec formation de sels d'alcaloïdes.

Il résulte de cela que le chiffre du titrage acidimétrique sera trop faible, puisqu'une partie de l'alcaloïde est neutralisée et que, d'autre part, le dosage par pesée donnera des résultats trop forts par suite de la présence de sels d'alcaloïdes de poids moléculaires plus élevés que ceux des alcaloïdes titrés.

On remédie à cette cause d'erreur en lavant avec un

---

(1) Self : *Journal de pharm. et chimie* (7), t. 12, p. 399, 1915 (d'après *The Pharm. Journal*, 1er mai 1915, p. 585).

peu d'eau l'éther ou le chloroforme décanté, avant de l'évaporer.

Une *méthode à l'acide chlorhydrique pour le dosage des alcaloïdes* est proposée en 1916 par MM. Béal et Brady (1).

Les alcaloïdes sont extraits par l'éther ; dans la solution éthérée, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec ; les alcaloïdes sont précipités à l'état de chlorhydrates.

On évapore l'éther, on pèse les chlorhydrates. On les dissout dans l'eau et on dose l'acide chlorhydrique combiné, avec une liqueur alcaline, en présence de phénolphtaléine.

On fait ainsi successivement un dosage pondéral et un dosage volumétrique.

Ce procédé a été essayé avec des semences de ciguë. Les deux résultats obtenus ont été concordants.

Enfin le docteur L. Reutter de Rosemont (2) emploie des *acides organiques dilués pour l'extraction des alcaloïdes*.

Ces acides sont : les acides acétique, citrique, oxalique, tartrique et β naphtalinesulfonique ; en effet, les acides minéraux dilués, utilisés lors de l'extraction, sont, une fois concentrés, très avides d'eau. Ils peuvent de ce fait, soit provoquer des modifications partielles, soit des décompositions plus complètes des molécules alcaloïdi-

---

(1) Béal-Brady : *Journal de pharm. et chimie* (7), t. 14, p. 85, 1916 (d'après *Journ. Ind. and Eng. Chem.*, p. 48, janvier 1916).

(2) R. de Rosemont : *Bull. sciences pharmacologiques*, t. 26, p. 23, 1919.

ques, voire même leur déshydratation. Ceci nous permettrait d'entrevoir les raisons pour lesquelles nous rencontrons si souvent, dans la même drogue, de nouveaux alcaloïdes, ou un si grand nombre de ceux-ci, ne se différenciant les uns des autres que par quelques atomes d'hydrogène ou d'oxygène en plus ou en moins.

Il est juste d'admettre que la dessiccation, souvent irrationnelle, à laquelle nous soumettons parfois nos drogues peut, elle aussi, influer d'une façon néfaste sur la teneur en principes actifs.

Des modes opératoires différents pour l'emploi de chacun de ces acides organiques ont été décrits par l'auteur.

CHAPITRE II

Méthodes particulières employées pour le dosage des alcaloïdes dans les extraits officinaux préparés avec l'alcool à 70° et dans les végétaux servant à les obtenir.

1° Aconit

Beaucoup des méthodes générales que nous avons déjà décrites ont été appliquées au dosage des alcaloïdes de l'aconit : les unes sans être modifiées, les autres simplement un peu transformées.

Nous exposerons surtout dans ce chapitre celles qui sont plus spécialement appliquées à l'aconit.

Après étude de ces méthodes, nous choisirons celle qui nous semblera répondre le mieux au but proposé, c'est-à-dire qui sera exempte des critiques formulées pour les autres ; et celle-ci servira ensuite de point de départ à nos études personnelles, et nous la compléterons s'il y a lieu.

Keller (1), en 1896, applique à l'aconit la méthode qu'il avait proposée pour le dosage des alcaloïdes, et que nous avons déjà décrite.

L'auteur étudie la teneur, en principes actifs, de la racine et de la feuille d'aconit : il montre la différence d'activité des médicaments préparés avec les racines et ceux préparés avec les feuilles ; en effet, des racines d'aconit qu'il a analysées, Keller a retiré une proportion d'alcaloïdes variant de 0,87 à 1,23 o/o.

Pour séparer l'aconitine des bases amorphes qui l'accompagnent, l'auteur recommande de traiter le mélange par petites quantités d'éther froid, qui dissout les bases amorphes.

En 1899, Gabriel Bertrand applique sa méthode de dosage des alcaloïdes, au moyen de l'acide silicotungstique, à l'aconit.

Il formule cette remarque que, pour l'aconitine, le silicotungstate devient beaucoup plus visible par un chauffage à 100° suivi d'un refroidissement.

M. H. Ecalle (2) cherche à appliquer le procédé Bertrand au *dosage de l'aconitine dans les préparations à base d'aconit.*

Nous nous souvenons que le principe de cette méthode est le suivant :

Précipitation des alcaloïdes par l'acide silicotungstique, à l'état de sels insolubles, définis, stables, répondant à la formule :

$$12\ TuO^3.\ SiO^2.\ 2\ H^2O + 4\ Alc. + n H^2O$$

(1) Keller : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 3, p. 301, 1896.

(2) Ecalle : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 97, 1901.

Le silicotungstate d'alcaloïde est recueilli, lavé, desséché, puis calciné. On obtient comme résidu un mélange d'acides tungstique et silicique 12 TuO^3. SiO^2 anhydre, correspondant d'après Bertrand à 4 molécules d'alcaloïde.

Un simple calcul donne le coefficient par lequel on doit multiplier le poids des acides obtenus, pour avoir celui de l'alcaloïde qu'ils représentent.

En adoptant, pour l'aconitine, la formule de Freund :

$$C^{34}H^{47}AzO^{11} = 645$$

le coefficient en question sera déduit du rapport suivant :

$$\frac{4\,(C^{34}H^{47}AzO^{11})}{12\,TuO^3.\,SiO^2} = \frac{2.580}{2.844} = \frac{1}{x} \text{ d'où } x = 0{,}907$$

M. Ecalle reconnaît que ce coefficient donne des chiffres constamment trop élevés.

Il n'en est pas de même si, au lieu de la formule proposée par Bertrand, on lui substitue la suivante :

$$12\,TuO^3.\,SiO^2.\,2\,H^2O.\,3\,{}^1/_2\,Alc.\,nH^2O$$

pour laquelle le coefficient x devient $x' = 0{,}793$.

L'auteur, après avoir cherché un mode d'épuisement, recommande les deux modes opératoires suivants :

1° L'un consiste à traiter la substance par la chaux, et, après dessiccation, épuisement par l'éther.

2° L'autre propose d'agiter la préparation à base d'aconit avec de l'éther, en présence d'ammoniaque.

Ecalle donne la préférence au procédé à l'ammoniaque et à l'éther, et énonce ainsi son procédé général de dosage de l'aconitine :

« On prend un poids déterminé de teinture ou d'alcoolature : 125 gr. par exemple ; on en fait évaporer l'alcool au B. M. et, après refroidissement, on y ajoute 6 à 7 cc. d'acide azotique au 1/10. Le mélange est

ensuite introduit dans une ampoule à robinet de 250 cc. de contenance, et additionné de 3 à 4 cc. d'ammoniaque pure et de 100 cc. d'éther sulfurique officinal de 0,720 de densité à + 15°. On agite, on laisse reposer; la solution éthérée est recueillie dans une 2e ampoule de contenance de 750 cc. environ.

» On continue l'épuisement de la liqueur primitive jusqu'à ce que quelques gouttes de la solution éthérée versées sur un verre de montre ne donnent plus, après évaporation, trace d'alcaloïde avec le réactif de Mayer.

» Les diverses quantités d'éther employées sont réunies dans une grande ampoule et agitées à leur tour avec 6 à 7 cc. d'acide azotique au 1/10 additionné de 12 à 15 cc. d'eau distillée.

» La solution acide est soutirée et remplacée par de l'eau distillée. On renouvelle cette opération jusqu'à ce que l'eau de lavage ne donne plus de réaction acide.

» Toutes les solutions étant recueillies, on chauffe doucement le vase à précipiter qui les contient, afin de faire évaporer l'éther qui se trouve dissous dans l'eau distillée ; on laisse refroidir et on précipite l'alcaloïde par une solution d'acide silicotungstique à 5 o/o (environ 7 à 8 cc.) en présence d'un excès d'acide azotique au 1/10 (environ 12 à 15 cc.).

» On chauffe le tout à feu nu et jusqu'à commencement d'ébullition.

» On laisse refroidir et, après au moins 24 heures de dépôt, on recueille le précipité sur un filtre ad hoc, après s'être assuré que la solution ne précipite plus par l'addition d'une nouvelle quantité de solution d'acide silicotungstique.

» On lave le précipité et le filtre à l'eau distillée, jus-

qu'à ce que les eaux de lavage n'indiquent plus trace d'acidité.

» On fait sécher le filtre à l'étuve ou simplement à l'air libre et on le calcine dans un creuset de porcelaine préalablement taré.

» On laisse refroidir le creuset avant d'en effectuer la pesée. Lorsqu'il s'agit du dosage de l'aconitine dans un extrait, on délaye cet extrait dans une quantité suffisante d'eau distillée, on ajoute l'acide azotique au 1/10 et on continue comme précédemment. »

La même année, M. Stœder (1) donne un nouveau mode opératoire pour le *dosage des alcaloïdes dans les extraits d'aconit, de belladone et de jusquiame.*

On dissout 6 gr. d'extrait dans 30 cc. d'eau, on ajoute 60 cc. de chloroforme, puis 3 cc. d'ammoniaque et on agite fréquemment le mélange pendant 3 heures. On sépare par filtration 50 cc. de solution chloroformique ; on les évapore, on reprend le résidu par 10 cc. d'acide sulfurique N/10 et on titre.

On filtre et on lave le filtre avec de l'eau de manière à ne perdre aucune portion des alcaloïdes entrés en solution. On ajoute alors aux liquides obtenus quelques gouttes d'hématoxyline, puis on titre l'excès d'acide avec une solution N/10 alcaline.

M. G. Fromme (2), en 1903, formule quelques *remar-*

---

(1) Stoeder : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 297, 1901 (*Pharm. Weekbl.*, 1901, n° 22, d'après *Pharmaceutische Zeitung*, XLVI, p. 541, 1901).

(2) Fromme : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 18, p. 568, 1903 (d'après *Apotheker Zeitung*, 1903, p. 650).

ques sur le dosage des alcaloïdes dans les tubercules d'aconit et de belladone.

L'auteur critique la méthode de dosage de la pharmacopée allemande, celle-ci prescrivant l'agitation de la poudre avec une solution alcaline et un dissolvant neutre (éther ou éther-chloroforme). On prélève ensuite un certain poids du dissolvant qui est distillé à moitié ; dans le résidu, on ajoute un acide titré N/100. On dose l'excès avec une solution de potasse N/100. Le dosage est donc effectué sans dessécher les alcaloïdes.

La distillation de la moitié du liquide ne suffit pas toujours pour éliminer les bases volatiles qui peuvent exister dans la plante en même-temps que les alcaloïdes.

M. Fromme admet qu'il est très difficile de chasser complètement les bases volatiles.

Donc les résultats sont trop élevés. L'auteur a obtenu des résultats plus faibles par l'emploi du carbonate de soude au lieu de soude ou d'ammoniaque, et il recommande la méthode de Keller, qui donne, à son avis, des résultats plus certains.

Nous placerons ici le mode opératoire indiqué par Panchaud (1), pour le dosage des alcaloïdes dans les drogues de l'aconit. Nous avons indiqué plus haut le principe de cette méthode qui sera appliquée encore à la belladone et à l'ipéca.

12 gr. de poudre fine sont introduits dans une fiole de 200 cc. avec 30 gr. de chloroforme et 90 gr. d'éther. On laisse en contact 10 minutes en agitant. On ajoute 10 cc.

---

(1) *Journal de pharm et chimie* (6), t. 19, p. 259, 1904 (d'après *Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm.*, 512-515, 523-527, 532-536, 569-573, 585-588, 1903).

d'ammoniaque 1/10. Contact une heure en agitant. Après un repos de 5 minutes, on décante autant que l'on peut de solution alcaloïdique limpide que l'on pèse.

On ajoute 30 cc. d'éther, 10 cc. d'alcool, 10 cc. d'eau, 3 gouttes de solution d'hématoxyline à 1 o/o, on agite et on titre avec une solution N/10 d'acide chlorhydrique jusqu'à couleur rouge brun du liquide. Alors on ajoute 30 cc. d'eau, on bouche, on agite et on continue l'addition d'acide chlorhydrique en bouchant et en agitant fréquemment jusqu'à teinte jaune citron. Chaque cc. HCl N/10 correspond à 0 gr. 0615 d'alcaloïdes.

En 1908, le Codex donne une méthode de dosage pour l'extrait d'aconit, ainsi que pour la teinture :

« Pesez exactement 5 gr. d'extrait. Délayez-les dans 25 cc. d'eau distillée ; ajoutez 10 cc. d'acide NO^3H dilué au 1/10. Introduisez le tout dans une ampoule à décantation et ajoutez 5 cc. d'ammoniaque officinale et 100 cc. d'éther rectifié. Agitez fortement pendant quelques instants et laissez au repos. Séparez l'éther que vous recueillerez dans une seconde ampoule.

Recommencez l'épuisement de la solution ammoniacale avec 100 cc. d'éther que vous joindrez aux premiers.

Opérez de même une troisième fois avec la même quantité d'éther. Les liqueurs éthérées étant réunies, versez-y 10 cc. d'acide NO^3H 1/10 et 10 cc. d'eau distillée ; agitez fortement et laissez déposer.

Soutirez la solution acide dans un vase à précipitation chaude. Lavez l'éther à quatre reprises différentes avec 20 cc. d'eau distillée. Réunissez les eaux de lavage à la solution acide et chassez l'éther au B. M. Après refroidissement versez dans le vase à précipiter 15 cc. d'une solution d'acide silicotungstique à 5 o/o et 20 cc. d'acide

NO^3H à 1/10. Chauffez le tout à feu nu jusqu'à commencement d'ébullition.

Laissez refroidir et abandonnez au repos pendant 24 heures. Recueillez, sur un filtre sans plis, le précipité de silicotungstate formé. Lavez-le avec de l'eau distillée froide jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de réaction acide au tournesol. Faites sécher le filtre à + 100° et calcinez le précipité dans un creuset de porcelaine taré.

Le poids du résidu multiplié par 0,793 donne sensiblement le poids des alcaloïdes contenus dans 5 gr. d'extrait. »

Deux ans plus tard, M. Ribaut (1), après une étude faite sur le *dosage de l'aconitine*, formule ces conclusions :

1° La composition de la combinaison d'aconitine avec l'acide silicotungstique dépend de celle du liquide en présence.

Cette combinaison contient d'autant plus d'acide silicotungstique que le liquide est plus chargé, soit en acide nitrique, soit en acide silicotungstique.

2° Le silicotungstate d'aconitine est d'autant plus soluble que le liquide contient plus d'acide nitrique ou silicotungstique (ce dernier exerçant cependant une influence plus faible que le premier).

3° Dans les conditions où le Codex prescrit d'opérer (en présence d'un liquide contenant 2,3 o/o d'acide nitrique et 0,5 o/o d'acide silicotungstique libre), le coefficient 0,793 donne des résultats satisfaisants.

4° Dans la pratique courante et dans les conditions indiquées au Codex, la correction due à la solubilité de la

(1) Ribaut : *Répertoire de pharmacie* (3) t. 23, p. 17, 1911 (d'après le *Bulletin des sc. pharmac.* de nov. 1910).

combinaison est tout à fait négligeable, car elle n'introduit qu'une erreur absolue de deux dixièmes de milligramme.

La méthode de M. Daels pour le *dosage des alcaloïdes dans les plantes officinales*, que nous avons déjà exposée, comporte un mode opératoire spécial à l'aconit, nous allons l'indiquer ici :

« On place 10 gr. de poudre sèche dans un ballon de 400 cc., on additionne 200 cc. de chloroforme, 50 cc. de soude à 2 o/o. On pèse le ballon et son contenu. On porte à l'ébullition au B. M. dans un appareil à reflux, en imprimant de temps en temps un mouvement giratoire au ballon. Au bout d'une demi-heure d'ébullition, on refroidit, et l'on pèse. On complète le poids s'il est nécessaire en additionnant du chloroforme. On transvase dans une boule à décantation et on filtre sur Kielsegen. On recueille 150 cc. de liqueur chloroformique qu'on agite avec 15 cc. de solution d'acide sulfurique N/10 qu'on dilue avec 135 cc. d'eau de manière à faire 150 cc. On filtre sur Kielsegen pour recueillir 100 cc. de liqueur acide qui contiennent les alcaloïdes de 5 gr. de poudre.

» On titre avec une solution de soude N/40 en employant comme indicateur l'éosine en présence d'éther.

» 1 cc. d'acide sulfurique N/10 correspond à 64 milligr. 5 d'alcaloïdes. Le coefficient de correction est de 0,5160 o/o. »

Enfin, nous terminerons cet exposé en signalant que M. A. Richaud (1), pour ses études *sur la teneur en*

(1) Richaud : *Journal de pharm. et chimie* (7), t. 23, p. 15, 1921.

aconitine de quelques échantillons d'alcoolature de feuilles d'aconit, emploie la méthode du Codex.

Les réflexions que nous suggère l'étude de toutes ces méthodes proposées pour le dosage des alcaloïdes, tant dans la poudre d'aconit que dans les drogues tirées de ce végétal, sont les suivantes :

1° L'acide silicotungstique employé comme réactif des alcaloïdes est à l'abri des critiques qui ont été faites pour les iodures doubles, l'iodure de K iodé, le chlorure de platine, etc. ;

2° Ses sels sont définis, stables, son poids moléculaire est élevé et permet ainsi d'évaluer facilement de petites quantités d'alcaloïdes qui pourraient y être combinés ;

3° Ses combinaisons alcaloïdiques peuvent être considérées pratiquement comme insolubles, en particulier dans les conditions où se place le Codex ;

4° Enfin la méthode du Codex de 1908 pour le dosage de l'extrait d'aconit semble être la plus précise, la plus pratique et la plus rapide.

Nous verrons dans la suite de ce travail les modifications qu'il nous a fallu y apporter pour la rendre *rigoureusement exacte* et pour qu'elle puisse être appliquée au dosage des poudres d'aconit.

2° Digitale

Dosage de la digitoxine dans les feuilles de digitale par M. Stoeder (1). — On additionne 20 gr. de poudre sèche de 200 gr. d'eau. Le mélange est chauffé deux heures au

(1) Stoeder : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 526, 1901.

B. M., après refroidissement on complète à 220 cc., on laisse reposer et on prélève 150 cc. de liquide correspondant à 15 gr. de poudre. La liqueur est traitée dans une boule à décantation par 75 cc. de chloroforme et 5 cc. d'ammoniaque ; on agite de temps en temps et, après 12 heures de repos, on prélève 60 cc. de chloroforme correspondant à 12 gr. de poudre ; on filtre, on évapore jusqu'à ce que le résidu soit de 2 cc. environ ; après refroidissement, ajouter 10 cc. d'éther, filtrer si c'est nécessaire et ajouter 50 cc. d'éther de pétrole.

Au bout de deux heures de repos, la digitoxine est séparée, on enlève alors le liquide surnageant ; laver ensuite le résidu avec 5 cc. d'éther de pétrole, le dessécher une demi-heure à + 100° et peser ; il doit être compris entre 0,0375 et 0,0525.

Une trace de glucoside dissous dans l'acide acétique, additionné d'une petite portion de perchlorure de fer, doit donner une belle coloration bleue quand on verse la dissolution au-dessus d'une couche d'acide sulfurique.

En 1902, J. Burmann (1) indique un procédé de *dosage de la digitoxine plus la pseudo-digitoxine* :

Traitement à l'alcool, puis défécation par l'alcool et le sous-acétate de plomb liquide, on enlève l'excès de plomb avec H^2S, on concentre dans le vide, on ajoute de l'ammoniaque et on épuise par le chloroforme ; cette solution chloroformique, évaporée, donne un résidu qui est repris par l'éther et le chloroforme, puis précipitée par l'éther de pétrole. On décante, on lave, on sèche, on pèse.

---

(1) Burmann : *Bull. sc. pharmacologiques*, t. 19, p. 508, 1902 (d'après *Journ. Suisse de ch. et de ph. Zurich*, n° 11, p. 153, 1902).

Ecalle (1) propose en 1903 une *méthode de dosage de la digitaline dans les préparations officinales de digitale* qui consiste en un épuisement par l'eau chaude, puis une défécation à l'acétate neutre de plomb. Le liquide décanté est traité par l'ammoniaque et le chloroforme. La liqueur chloroformique est évaporée. Le résidu est dissous dans 3 cc. de chloroforme, dans un vase de Bohême taré.

On ajoute un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on agite, on laisse déposer 48 heures. Le liquide clair est décanté, le liquide restant est évaporé, on pèse.

M. J. Burmann (2) démontre que, par la méthode de Keller, on ne dosait pas le vrai principe actif de la digitale, la digitoxine, mais seulement la pseudo-digitoxine. Kraft (3) arrivait aux mêmes conclusions. Quelques auteurs, dans le but d'abréger les opérations, modifièrent quelque peu le mode d'extraction proposé par Keller, qui recourait à la percolation par l'alcool dilué ; Fromme (4) proposa la macération, plus expéditive; Ecalle, l'épuisement par infusion.

« Avec ces méthodes, on élimine dès le début les glucosides insolubles, comme la digitoxine proprement dite (d'une part, la solubilisation par les saponines est des plus incertaines et, d'autre part, la digitoxine n'est pas proportionnelle à la quantité de digitonine). »

---

(1) Ecalle : *Journ. de ch. et ph.* (6), t. 17, p. 228 et 277, 1903.

(2) Burmann : *Bull. Soc. chimique* (4), t. 11, p. 221, 1912 (d'après *Schweiz. Woch. f. Ch. u. Ph.*, n° 27, 1910. *Revue médicale de la Suisse romande*, n° 3, mars 1911. Schweiz. Woch. f. Ch., n° 30, 1911).

(3) Kraft : *Schweiz. Woch. f. Ch. u. Ph.*, n^{os} 12-12, 1911.

(4) Fromme : *Ber. von Cæsar und Loretz* (Halle, 1901).

Pour les avoir tous, employer comme solvant l'alcool (la défécation par le sous-acétate de plomb ne précipite pas la digitoxine).

Burmann recommande donc :

1° De n'employer que des solvants chimiquement purs. Pour les précipitations : le chloroforme, l'éther, l'éther de pétrole, doivent être anhydres (distillation sur P^2O^5) ;

2° On proscrira les bouchons en caoutchouc ;

3° On recourra au vide pour les concentrations ;

4° L'élimination du plomb après défécation est plus complète lorsqu'on prend le phosphate de sodium ou l'hydrogène sulfuré, de préférence au sulfate de sodium.

3° Belladone

Très nombreuses sont celles de ces méthodes qui ont été étudiées en détail dans la thèse de doctorat en pharmacie présentée et soutenue par M. Beausite en 1919 devant l'Université de Paris.

En conséquence, nous ne rappellerons seulement ici que les indications bibliographiques :

1° Des procédés de dosage des alcaloïdes contenus dans les feuilles de belladone ont été donnés par : Dragendorff et Guntler en 1869 (1), Lefort en 1872 (2),

(1) Dragendorff-Guntler : *Pharm. Zeitschr. f. Russland*, VIII, p. 81, 91, 1869.

(2) Lefort : *Journ. pharm. et chimie*, t. 15, p. 265-267, 1872.

Dragendorff (1) en 1874, Dunstan et Ransom (2) en 1884, Coblentz (3) en 1885, Barclay (4) en 1893, Keller (5) en 1894, Schmidt (6) en 1900, Panchaud (7) en 1903, Léger (8) en 1904, Fromme (9) en 1904, Cæsar et Loretz (10) en 1905, Forsberg (11) en 1905 et Daels (12) en 1912.

2° Des procédés de dosage des alcaloïdes dans les extraits de belladone ont été élaborés par: Dunstan et Ransom (13) en 1885, Schweissinger (14) en 1886,

(1) Dragendorff : *Die chemische Werthbestimmung einiger Starkwirk in der Drogen und heraus ihnen angefertigten Arzneimischungen*, 874. *St-Petersburg*, 1874.

(2) Dunstan Ransom : *Pharm. Journ. and Trans.*, XIV, p. 624, 1883-1884.

(3) Coblentz : *Journ. and Trans.*, XVI, 89-91, 1885-1886.

(4) Barclay : *Journ. and Trans.*, XXIII, 740-742, 1892-1893.

(5) Keller : *Schweiz. Wochenschr. f. Chem. und Pharm.*, XXXII, 44-47, 56-58, 67-69, 121-126, 133-136, 1894.

(6) Schmidt : *Apotheker Zeitung*, XV, 13-14, 1900.

(7) Panchaud : *Schweizurische Wochenschrift für Ch. u. Pharm.*, XLI, 585-588, 1903.

(8) Léger : *Journ. pharm. et chimie* (6), t. XIX, 329-337, 1904.

(9) Fromme : *Geschafts. Bericht von Cæsar und Loretz*, p. 67, 71, 1903.

(10) Cæsar et Loretz : *Geschafts. Bericht von Cæsar und Loretz*, p. 26, 28, 1905.

(11) Forsberg : *Journ. pharm. et chimie* (6), t. 21, 1905 (d'après *Pharm. Post.*, f. 1, p. 2, 1905).

(12) Daels : *Répert. de pharm.* (3), t. 24, p. 409, 1912 (d'après Journ. de pharm. d'Anvers, 31 juillet 1912).

(13) Dunstan et Ransom : *Pharm. Journ. and Trans.*, XVI, 238-239, 1885-1886.

(14) Schweissinger : *Pharm. Centralhalle*, XXVII, 467-469, 492-493, 1886.

Kunz (1) en 1886, Gripps (2) en 1895, Puckner (3) en 1898. La *pharmacopée anglaise* en 1899 (4), Schestopal (5) en 1900, Merck (6) en 1900, Stœder (7) en 1901, Thoms (8) en 1905, Rupp et Zinnius (9), en 1908, Lyons (10) en 1908. La *pharmacopée française* en 1908, Javillier (11) en 1910, Rupp (12) en 1911, Leclère (13) en 1912 qui formule une modification au procédé du Codex.

M. H. Hérissey (14) en 1914, après des recherches comparées sur les méthodes utilisées dans les diverses pharmacopées pour le dosage des principes actifs contenus dans les drogues héroïques et dans les médicaments qui dérivent de ces dernières, adopte pour la belladone les procédés volumétriques de dosage de la pharmacopée suisse.

---

(1) Kunz : *Pharm. Germ.*, II. *Archiv. der Pharm.*, XXIII, 701-709, 1885.

(2) Gripps : *Pharm. Journ. and Trans.*, XXV, 793-796, 1894-1895.

(3) Puckner : *Pharm. Review*, XVI, 324, 328, 1898.

(4) Pharm. angl. : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 9, p. 174, 1899.

(5) Schestopal : *Chemisches Repertorium*, 356, 1900.

(6) Merck : *Bericht über das Jahr.*, 195-206, 1906.

(7) Stœder : *Journ. de pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 297, 1901 (d'après *Pharmaceut. Zeitung*, XLVI, p. 541, 1901).

(8) Thoms : *Répert. pharm.* (3), t. 17, p. 355, 1903 (d'après *Bericht. der deutsch. pharm. Gesellschaft*, p. 85, 1905).

(9) Rupp et Zinnius : *Pharm. Zeit.*, LIII, 737-738, 1908.

(10) Lyons : *Pharm. Review*, XXVI, 22-24, 1908.

(11) Javillier : *Bull. sc. pharm.*, XVII, 629-634, 1910.

(12) Rupp : *Journ. de pharm. et chimie* (7), t. 3, p. 551, 1911 (d'après *Pharmatzevtitscheskij. Journ.*, p. 138, 1911).

(13) Leclère : *Journ. de pharm. et chimie* (7), t. 5, p. 247, 1912.

(14) Hérissey : *Journ. de pharm. et chimie* (7), t. 10, p. 241, 1914 (d'après *Inaugural Dissertation. Univ. Berne*, 1 vol. 187 pages.

Enfin, en 1919, M. Beausite, dans sa thèse de doctorat de l'Université de Paris sur *la teneur alcaloïdique de la belladone cultivée*, indique un procédé personnel d'extraction des alcaloïdes des poudres :

« On prend 25 gr. de poudre préalablement séchée à 30°, on les épuise avec 250 gr. d'alcool à 70°, en les plaçant dans un ballon mis au B. M. bouillant ; ce ballon est surmonté d'un Soxhlet et d'un réfrigérant à reflux. On arrête l'épuisement après quelques heures d'ébullition douce, lorsque la moitié de l'alcool est venue se condenser dans le Soxhlet ; on cesse alors de chauffer et laisse refroidir le ballon, on verse sur un filtre et lave avec les 125 gr. d'alcool condensé dans le tube, puis on arrose le filtre avec 20 cc. d'eau distillée pour chasser complètement l'alcool resté inhérent à la poudre. On distille pour obtenir finalement un extrait que l'on reprend par l'eau (100 cc. environ). On laisse déposer pendant au moins six heures, afin de permettre à la chlorophylle de se séparer en s'agglutinant le long des parois ; on filtre, on lave la capsule et le filtre avec de l'eau distillée chaude, en plusieurs fois et en quantité suffisante pour obtenir 250 cc. d'une solution que je désignerai sous le nom de liqueur primitive d'épuisement.

» Nous nous sommes assuré, par un épuisement du résidu à l'eau acidulée par l'acide sulfurique, que ce dernier ne renfermait plus d'alcaloïdes, car le réactif Valser employé dans ces conditions ne nous a donné aucun précipité.

» De cette liqueur primitive d'épuisement, nous faisons deux parts :

» L'une de 200 cc., représentant 20 gr. de poudre, nous servira à doser les alcaloïdes.

» L'autre de 50 cc., correspondant à 5 gr. de poudre, est destinée à évaluer le rendement en extrait.

» Il est indispensable de passer par l'obtention de cet extrait mou et sa reprise par l'eau, si l'on veut éviter dans la liqueur d'analyse la présence de chlorophylle, qui rend tout dosage incertain.

» De même le partage de la solution aqueuse en deux parties pour le dosage des alcaloïdes et le rendement en extrait nous évite de faire deux évaporations et deux traitements à l'eau, qui seraient obligatoires si nous faisions le partage sur la liqueur alcoolique.

» Chacune de ces parties aliquotes est évaporée séparément au B. M. en consistance d'extrait mou.

» L'extrait provenant des 200 cc. de la liqueur primitive est dosé d'après le procédé du Codex. »

4° Jusquiame

En 1900, E. Schmidt (1) recommande un procédé qui est une modification de celui de Keller.

Stœder, en 1901 (2), applique à la jusquiame le procédé qu'il a indiqué pour la belladone.

Rupp, en 1911, adapte aussi son procédé pour la belladone, à la jusquiame.

---

(1) Schmidt : *Répert. pharm.* (3), t. 12, p. 129, 1900 (d'après *Pharmaceutical Journal*, p. 22, 1900).

(2) Stœder : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 297, 1901 (d'après *Pharmaceutische Zeitung*, XLVI, p. 541, 1901).

En 1908 paraît la méthode du Codex pour le dosage de l'extrait, qui est la méthode donnée pour la belladone, sauf de légères modifications.

En 1912, la méthode de Dacls, déjà appliquée par son auteur à l'aconit et à la belladone, l'est aussi à la jusquiame.

5° Colchique

MM. Gordin et Prescott (1) présentent, en 1900, une étude sur *la séparation et le dosage de la colchicine :*

« 25 gr. de drogue pulvérisée sont épuisés pendant 2 heures avec de l'alcool à 95° dans l'appareil Soxhlet. On distille complètement l'alcool, puis on fait passer le résidu huileux dans une petite ampoule à décanter, au moyen de 10 cc. d'eau chaude. On ajoute ensuite 2 à 3 cc. d'éther de pétrole, on agite et on laisse reposer 15 à 20 minutes. Une couche huileuse surnage le liquide aqueux. Sans filtrer, on fait couler celui-ci dans un petit ballon de 100 cc. et on lave l'ampoule avec de petites quantités d'eau. Le contenu de l'ampoule est additionné à nouveau de 100 cc. d'eau; on agite fortement et on reçoit le mélange total dans une petite capsule, on fait évaporer l'éther de pétrole en chauffant doucement la capsule. On remet de nouveau dans l'ampoule à décanter, on ajoute encore 2 à 3 cc. d'éther de pétrole, on agite et, après

(1) Gordin et Prescott : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 13, p. 77, 1901 (d'après *Apotheker Zeitung*, t. XV, n° 61, p. 521, 1900).

repos, on fait couler le liquide aqueux dans le vase jaugé de 100 cc.

» En opérant ainsi plusieurs fois, on obtient la totalité de l'alcaloïde sans que l'huile en retienne aucune trace. On voit qu'il n'y a plus d'alcaloïde dans l'huile en traitant par le réactif de Mayer, ou de Wagner, la dernière eau de lavage préalablement filtrée et acidulée.

» Avec de l'eau, on complète à 100 cc. la solution alcaloïdique aqueuse trouble, on ajoute 1 à 2 gr. de talc, on agite fortement, et on filtre sur un filtre sec.

» On prend 80 cc. (correspondant à 20 gr. de la drogue) du filtrat limpide, on les agite trois fois avec du chloroforme, dans un appareil à décanter, on filtre les liqueurs chloroformiques dans un petit ballon, on distille le chloroforme. On ajoute au résidu 10 cc. d'eau et on chauffe 1 h. 1/2 au B. M. en faisant passer un courant d'air à la surface du liquide.

» La colchicine peut alors être titrée soit par pesée, soit volumétriquement, soit même par les deux méthodes, comme moyen de contrôle. »

M. L. Schulze (1) signale *quelques particularités de la colchicine :* par exemple, elle est enlevée de ses solutions acides, par simple agitation avec le chloroforme; elle est très soluble dans l'eau ; elle est précipitée par le réactif de Mayer seulement en liqueur fortement acide; de plus, la solution aqueuse de colchicine se décompose facilement par action des sels minéraux même très dilués. L'auteur donne trois méthodes de dosage.

---

(1) Schulze : *Journal de pharm. et de chimie* (6), t. 15, p. 62, 1902 (d'après *Amer. Journ. of pharm.*, t. 73, p. 293).

En 1903, M. Bredemann (1) fait des recherches sur la teneur des semences et bulbes de colchique en alcaloïdes, et sur les méthodes convenables de dosage de ces alcaloïdes :

« La percolation par l'alcool à 60° est le meilleur procédé pour extraire la totalité de la colchicine des semences et des bulbes. »

Pour doser l'alcaloïde :

« 50 gr. de colature sont réduits par évaporation à 20 gr.; on ajoute 0 gr. 5 de paraffine et 20 gr. d'eau. On chauffe pour chasser tout l'alcool. Il reste 10 à 15 gr. de liquide après refroidissement; la paraffine est séparée sur un filtre, puis fondue avec 10 gr. d'eau et 1 gr. d'acide acétique. On la recueille sur le même filtre, qu'on lave ensuite soigneusement. Le filtrat total est agité avec du chloroforme (saturé de NaCl), avec 20 cc. puis avec 10 cc. jusqu'à ce que la solution aqueuse ne donne plus qu'un trouble minime (tout au plus) avec la solution N/20 d'iodure de K.

Les solutions chloroformiques réunies sont filtrées sur un filtre imbibé de chloroforme, évaporées, et le résidu est repris par l'eau (pour détruire la combinaison chloroforme-colchicine). Cette solution aqueuse filtrée, si cela est nécessaire, est évaporée et le résidu est séché sur de l'acide sulfurique, puis pesé.

En 1904, Panchaud (2) recommande sa méthode pour le dosage de la colchicine.

---

(1) Bredemann : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 19, p. 208, 1904 (d'après *Apotheker Zeitung*, p. 817, 828-840, 1903).

(2) Panchaud : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 19, p. 259, 1904.

Gunnar (1) en 1908 applique son procédé de dosage des alcaloïdes, à l'aide de l'iodure mercurique, à la colchique.

Enfin M. A.-B. Lyons (2) propose un « procédé simple » pour le titrage des semences de colchique.

Dans un petit vase de Bohême, on fait macérer, pendant 6 heures, 2 gr. de semences de colchique pulvérisées avec 15 cc. de sous-acétate de plomb et 80 cc. d'eau chaude, en maintenant la température vers 50°. On fait ensuite passer le mélange dans un percolateur et on laisse écouler le liquide très lentement, puis on ajoute de l'eau par portions de 20 cc. jusqu'à ce qu'on ait recueilli 250 cc. de liquide.

La liqueur est agitée ensuite avec 5 gr. de phosphate de sodium ou plus, de façon à assurer la précipitation du plomb.

Sur un volume de liqueur de 100 cc. correspondant à 10 gr. de la drogue on fait des épuisements successifs par 25 cc., 20 cc., 15 cc. de chloroforme. Ce dissolvant est recueilli, évaporé et le résidu est maintenu à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

« L'alcaloïde ainsi séparé est très pur. »

---

(1) Gunnar : *Bull. de la Soc. chimique* (4), t. 9, p. 263, 1909 (d'après *Chem. Zeit.*, t. 32, p. 1149-1150, 1162-1163, 1186-1187, 1212-1213, 11. 12. 1908).

(2) Lyons : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 30, p. 78, 1909 (d'après *Apotheker Zeit.*, p. 241, 1909).

6° Ipéca

En 1896, Mendini (1), pour doser l'émétine dans la poudre d'ipéca, emploie un procédé spécial :

Il épuise 10 gr. de poudre par du chloroforme ammoniacal dans un Soxhlet jusqu'à plus de précipité avec le réactif de Mayer, ce qui exige 30 heures.

On distille le chloroforme et on traite le résidu, non séché complètement, avec 100 cc. d'eau acidulée par HCl. On filtre au moyen d'un aspirateur, le liquide passant très difficilement, et on lave avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'une goutte ne précipite plus par l'ammoniaque. On précipite le liquide filtré par l'ammoniaque ; on recueille le précipité sur un filtre séché à 100° et taré, on lave avec 40 à 50 cc. d'eau. On sèche à 100° et on pèse.

En 1901, Stoeder (2) modifie légèrement sa méthode en l'appliquant à l'ipéca.

G. Frérichs et N. de Fuentes Tapis (3) déterminent la valeur de la racine d'ipécacuanha en dosant seulement l'émétine et la céphéline qui sont retirées de la poudre en agitant 5 gr. de celle-ci dans un ballon avec de l'éther,

---

(1) Mendini : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 3, p. 406, 1896 (d'après *Boll. chimico-farmaceutico*, p. 589, oct. 1895).

(2) Stoeder : *Journal pharm. et chimie* (6), t. 14, p. 296, 1901 (d'après *Pharm. Zeitung*, XLVI, p. 541, 1901).

(3) Frérichs et Tapis : *Bull. Soc. chimique* (3), t. 30, p. 479, 1903.

puis en ajoutant de l'ammoniaque, du carbonate de soude et de l'eau. On filtre alors 50 cc. d'éther provenant du mélange, on l'évapore en partie ; on ajoute 10 cc. de HCl N/10, l'acide est ensuite introduit dans une bouteille de 200 cc., l'éther lavé à deux reprises différentes avec 10 cc. d'eau et cette dernière ajoutée à l'acide précédent. Au liquide acide ainsi obtenu, on ajoute de l'eau jusqu'à 100 cc. puis de l'éther pour former une couche surnageante.

On ajoute 5 gouttes d'une solution d'éosine iodée à 1/250 et on titre avec KOH N/10. En multipliant le nombre de cc. de HCl N/10 qui ont été nécessaires pour fixer les alcaloïdes, par 0,0241, on obtient la proportion d'émétine et de céphéline des 5 gr. de racine analysée.

A. Paterson (1) en 1903 fait un nouvel essai de la poudre d'ipéca, et propose le mode opératoire suivant :

« Agiter pendant une heure, dans un flacon bouché, 12 gr. de poudre avec 10 cc. d'ammoniaque et 120 gr. ou cc. d'un mélange de chloroforme 1 partie, alcool amylique 1 partie et éther 3 parties. On peut remplacer l'ammoniaque par 10 cc. de CO^3Na^2 à 1/3 ; on aditionne ensuite 10 à 15 cc. d'eau pour agglomérer la poudre, suivant que celle-ci est plus ou moins fine. On prélève 100 cc. du liquide éthéré ; on l'évapore à sec, si l'on s'est servi d'ammoniaque, et l'on extrait les alcaloïdes avec 15 cc. d'HCl N/10.

»La solution est alors traitée par 2 cc. de potasse N et lavée à 4 reprises à l'éther (15 cc., 10 cc., 10 cc., 5 cc.).

---

(1) Paterson : *Répert. pharm.* (3), t. 15, p. 416, 1903 (d'après *Pharm. Journ.*, II, p. 101, 1903).

les solutions éthérées sont mélangées et lavées 3 fois avec 10 cc., 5 cc. et 5 cc. de KOH N/20, et la solution alcaline obtenue est lavée avec 10 cc. d'éther. Les solutions éthérées sont évaporées, le résidu pesé et titré comme émétine (1 cc. d'acide N/10 correspond à 0,0248 d'émétine) ; les solutions aqueuses précédentes sont acidulées par HCl, neutralisées par NH^3 et épuisées par 4 traitements avec un mélange d'éther 1 partie et chloroforme 6 parties (20 cc., 10 cc., 10 cc., 5 cc.) ; évaporer, peser et titrer le résidu comme céphéline (coefficient 0,0234).

»Le titrage se fait très bien avec l'orangé comme indicateur. L'éther-chloroforme enlève mieux la céphéline que l'éther seul.»

Panchaud modifie légèrement son mode de dosage pour l'appliquer à ce végétal, de même Gordin (1).

En 1908, le Codex fournit une méthode officielle de titrage des principes actifs.

L'année suivante, Vandermeulen (2) donne sa préférence au procédé de dosage avec le réactif de Mayer.

En 1912, nous retrouvons, appliquée à l'ipéca, la méthode de Daels.

Enfin, en 1914, M. H. Hérissey (3), comme conclusion

---

(1) Gordin : *Répert. pharm.* (3), t. 18, p. 508, 1906 (d'après *Amer. Journ. of Pharm.*, p. 461, 1906).

(2) Vandermeulen : *Répert. pharm.* (3), t. 21, p. 460, 1909 (d'après *Annales de ph. de Louvain*, juillet 1909).

(3) Hérissey : *Journ. de pharm. et chimie* (7), t. 10, p. 238, 1914.

à ses « recherches comparées sur les méthodes utilisées dans les diverses pharmacopées pour le dosage des principes actifs contenus dans les drogues héroïques et les médicaments qui dérivent de ces dernières », nous donne un nouveau mode opératoire :

« 6 gr. de racine finement pulvérisée sont mis à macérer avec 90 gr. d'éther dans une fiole de 200 cc., 5 gr. d'alcool ammoniacal à 1 o/o, pendant 1/2 heure, en agitant de temps en temps ; on laisse déposer jusqu'à éclaircissement du liquide ; on filtre 75 gr. de ce dernier (correspondant à 5 gr. de racine) à travers un tampon d'ouate bien dégraissée, dans une fiole d'Erlenmeyer ; l'éther est évaporé ; l'extrait résiduel est dissous dans 5 cc. d'alcool absolu, on ajoute 20 cc. d'éther, 10 cc. d'eau, 3 gouttes d'hématoxyline et on titre les alcaloïdes avec de l'acide normal décime, en ayant soin d'ajouter encore 30 cc. d'eau au cours de la trituration. Agiter après chaque addition d'acide titré.

1 cc. d'acide N/10 sature 0,0241 d'alcaloïdes (céphéline et émétine). Le nombre de cc. employés, multiplié par 0,0241, donne la quantité d'alcaloïdes contenue dans 5 gr. de racine (le pourcentage est obtenu en multipliant cette quantité par 20).

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Essai infructueux de dosage de l'aconitine dans la poudre d'aconit, en suivant la méthode du Codex indiquée pour l'extrait, en employant pour ce dosage un échantillon de silicotungstate de soude. Préparation de l'acide silicotungstique.

J'ai d'abord cherché à appliquer au dosage des alcaloïdes dans la poudre d'aconit, la méthode indiquée par le Codex pour le dosage de l'aconitine dans l'extrait, en faisant subir à cette méthode des modifications que j'indiquerai dans la suite.

Dans une première série d'expériences, je me suis servi, pour doser mes échantillons de poudre d'aconit, de silicotungstate de soude trouvé au laboratoire.

Je l'employais, au lieu d'acide silicotungstique, suivant l'indication de G. Bertrand (1) qui utilisait indifféremment l'un ou l'autre.

(1) Bertrand : *Bulletin de la Société chimique*, t. 21, p. 434.

En opérant comme l'indique le Codex, les résultats que j'obtenais, quoique concordant entre eux, indiquaient des proportions d'alcaloïdes qui me semblèrent beaucoup trop fortes.

J'ai alors constaté que l'acide azotique précipitait, à commencement d'ébullition, la solution à 5 o/o de silicotungstate de soude que j'avais entre les mains ; et que dans les conditions de concentration indiquées par le Codex, c'est-à-dire ayant versé dans un vase à précipitation chaude : 90 cc. d'eau, plus 30 cc. d'acide azotique à 1/10, plus 15 cc. de solution de silicotungstate de soude à 5 o/o, j'obtenais à commencement d'ébullition un précipité. La solution fut laissée au repos 24 heures, puis filtrée ; le précipité, calciné et pesé dans une capsule tarée, aurait correspondu à 1 gr. 086 d'alcaloïdes pour 100 gr. de poudre !

Abandonnant alors cet échantillon de silicotungstate de soude, je préparai de l'acide silicotungstique suivant le mode opératoire indiqué par Wyrouboff (1) :

(L'auteur complète les prescriptions de Marignac.) (2)

« On prend comme matière première le tungstate neutre de soude, tel qu'on le trouve dans le commerce. Après l'avoir dissous à chaud dans 3 ou 4 fois son poids d'eau, et filtré s'il est nécessaire, on ajoute petit à petit de l'acide nitrique, en remuant jusqu'à ce que le précipité qui se forme chaque fois ne se dissolve plus qu'avec difficulté. A cette solution, en général neutre, ou même légèrement alcaline, mais qui peut être aussi un peu

---

(1) Wyrouboff : *Bull. Soc. minéralogique de France*, t. 19, p. 227, 1896.

(2) Marignac : *Annales de chimie et de pharmacie* (4), t. 3, p. 5, 1864.

acide, on ajoute de la silice gélatineuse, qu'on a obtenue en décomposant à froid du silicate de soude par l'acide nitrique. Si la liqueur dans laquelle nage la silice n'est pas trop acide, on peut la verser telle quelle par petites portions dans la solution de tungstate de soude ; dans le cas contraire, on décante la liqueur, on la remplace par de l'eau pure de façon à ce que la silice ne puisse pas se dessécher. Le mieux est de préparer la silice au moment même de s'en servir.

On chauffe pendant une heure ou deux, en remplaçant au besoin l'eau évaporée, jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne précipite plus lorsqu'on ajoute un excès d'acide chlorhydrique ou nitrique.

Il faut éviter de chauffer trop et trop longtemps, car on obtiendrait alors un mélange d'acide silicotungstique et d'acide silicodécitungstique.

Pendant l'action de la silice sur le tungstate de soude, la liqueur devient de plus en plus alcaline ; il faut ajouter alors un peu d'acide nitrique de façon à la maintenir légèrement acide. Après l'avoir séparée par filtration de l'excès de silice, on l'étend d'eau, et on la précipite avec un excès d'une solution concentrée et chaude de nitrate mercureux.

La précipitation à chaud a l'avantage de donner un précipité très dense, de couleur jaune clair, qui se dépose immédiatement.

Il faut avoir soin que le nitrate mercureux ne renferme pas de sel mercurique, avec lequel l'acide silicotungstique forme un sel très soluble dans la solution duquel le précipité se dépose mal.

On lave le précipité par décantation, ce lavage se fait avec la plus grande facilité et peut se terminer en une

journée alors même qu'on opère sur plusieurs centaines de grammes de silicotungstate.

Le précipité ainsi lavé est décomposé à chaud par l'acide chlorhydrique.

Il change immédiatement de consistance, devient blanc, et prend l'aspect gras du calomel. La décomposition est terminée, lorsqu'au fond de la capsule il ne reste plus de précipité jaune.

Il n'y a plus qu'à filtrer et à évaporer à sec au B. M. pour avoir de l'acide silicotungstique pur.

Il faut éviter un trop grand excès d'acide chlorhydrique qui, contrairement à l'affirmation de Marignac, décompose un peu l'acide silicotungstique.

Cette décomposition ne porte, il est vrai, que sur une fraction minime et tout à fait négligeable de substance, mais la petite quantité d'acide tungstique mise en liberté reste en suspension dans le liquide lorsqu'on dissout l'acide silicotungstique dans l'eau, et passe facilement à travers le filtre.

Le mieux est alors de laisser déposer la solution pendant quelques jours et de séparer le liquide clair par décantation. Ainsi préparé, l'acide silicotungstique est parfaitement incolore. »

Je fis alors l'essai de cet acide silicotungstique, qui ne précipitait pas par l'acide azotique ni l'acide chlorhydrique même à commencement d'ébullition.

Comme conclusion à cet essai infructueux de dosage, nous dirons qu'il est indispensable avant toute opération de s'assurer de la valeur du produit commercial employé comme réactif, celui-ci ne devant pas, en effet, précipiter par l'acide chlorhydrique ou azotique, même à commencement d'ébullition.

CHAPITRE II

1° Essais de dosage des alcaloïdes dans des échantillons de poudre de racine d'aconit, au moyen de la méthode indiquée par le Codex pour l'extrait.
2° Complément de cette méthode.

J'ai cherché d'abord à appliquer à la poudre d'aconit la méthode indiquée par le Codex pour le dosage de l'extrait. Je montrerai les modifications que j'ai dû apporter à cette méthode pour la rendre utilisable, pratique et rigoureusement précise.

Tout d'abord j'ai commencé par chercher le degré d'humidité d'un échantillon de poudre de racine d'aconit trouvé au laboratoire.

Dans un verre de montre taré, un gramme de l'échantillon fut mis à l'étuve à 45°. Celui-ci contenait 51 mmgr. d'eau.

Donc, pour doser cet échantillon, j'ai prélevé 10 gr. 540 de celui-ci (correspondant à 10 gr. de poudre sèche) qui furent délayés d'abord dans 50 cc. d'eau distillée, en opérant ainsi :

Dans une ampoule à décantation de 250 cc. ont été versés d'abord 25 cc. d'eau distillée, puis la poudre, puis les 25 autres cc. d'eau ; pour faciliter le mélange, et éviter au début que la poudre se prenne en masse, j'ai ajouté ensuite, comme l'indique le Codex pour l'extrait : 10 cc. d'acide azotique à 1/10, 5 cc. d'ammoniaque officinale et 100 cc. d'éther rectifié. Après une forte agitation de quelques instants (environ 3 minutes), j'ai laissé au repos (1/2 heure).

Dans l'ampoule à décantation, même après une demi-heure de repos, l'éther ne se séparait pas du mélange de poudre et d'eau ammoniacale, il restait en émulsion.

J'ai alors fait tomber goutte à goutte le mélange dans un verre à pied ; dans celui-ci la séparation s'opérait mieux, et j'ai pu ainsi retirer quelques centimètres cubes d'éther, qui furent versés dans une seconde ampoule à décantation.

J'ai procédé ensuite à un deuxième et à troisième épuisement par une nouvelle quantité d'éther suivant les indications du Codex.

La difficulté que j'avais chaque fois à recueillir une partie de cet éther me fit prévoir que le mélange ammoniacal ainsi traité contenait encore des alcaloïdes ; pour m'en assurer, j'opérai un nouvel épuisement (le quatrième par l'éther ; l'évaporation de celui-ci me donna un résidu, auquel fut ajouté de l'eau acidulée par de l'acide azotique au 1/10 et d'une goutte de réactif de Valser qui provoqua un trouble facilement perceptible sur un écran noir, indiquant ainsi qu'il restait encore dans la poudre une quantité très appréciable d'alcaloïdes.

Cette façon d'opérer était donc insuffisante.

De nouvelles quantités de l'échantillon précédent (chaque fois 10 gr. 540) furent traités par un volume

variable d'eau de plus en plus faible, mais cependant suffisant pour obtenir une consistance fluide; j'ai constaté que, plus la quantité d'eau employée pour diluer la poudre est grande, plus faible est la quantité d'éther qu'il est possible de recueillir par décantation.

Donc, avant d'entreprendre le dosage d'une poudre, il conviendra de la diluer convenablement, pour obtenir facilement ce résultat :

Placer d'abord dans l'ampoule à décantation 5 à 6 cc. d'eau distillée, puis introduire la poudre correspondant à 10 gr. de poudre sèche, puis les 10 cc. d'acide azotique au 1/10, verser ensuite de l'eau distillée par petites portions, en agitant constamment, et continuer cette addition d'eau jusqu'à consistance fluide.

A nouveau 10 gr. 540 de ce même échantillon, que je nommerai échantillon A, furent repris et délayés en opérant comme il vient d'être dit; après une agitation de 2 ou 3 minutes (pour faciliter le mélange) j'ai procédé au dosage des alcaloïdes contenus dans cet échantillon, en suivant rigoureusement les indications du Codex pour l'extrait, en agitant fortement pendant 3 minutes, où le Codex indique simplement d' « agiter fortement pendant quelques instants ».

Dans deux expériences faites de cette façon, j'obtins les résultats suivants :

Poids du précipité de 12 TuO^3. SiO^2	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche
0 gr. 032	0 gr. 253
0 gr. 034	0 gr. 269

J'ai alors cherché à m'assurer si j'avais bien dosé ainsi tous les alcaloïdes contenus dans les 10 gr. 540 de mon échantillon A.

Pour cela, j'ai repris le résidu contenu dans la première ampoule à décantation (c'est-à-dire la poudre et la solution ammoniacale déjà précédemment traitées) à nouveau par 100 cc. d'éther en agitant pendant 3 minutes, puis repos, puis décantation et ainsi encore deux autres fois, et j'ai procédé ensuite à un second dosage (comme pour le premier) en suivant le Codex : ce qui m'a donné les résultats suivants :

Poids du précipité de $12\ TuO^3\ SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche
0 gr. 011	0 gr. 087
0 gr. 010	0 gr. 079

La poudre ainsi traitée deux fois ne contenait plus d'alcaloïdes, car cette poudre agitée à nouveau avec de l'éther, celui-ci n'en renfermait plus, vérification faite comme précédemment avec le réactif de Valser.

Je pouvais alors calculer la quantité totale d'alcaloïdes comprise dans ma prise d'essai, en additionnant deux à deux les résultats de mes quatre dosages :

1° 0 gr. 253 + 0 gr. 087 = 0 gr. 340 d'alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche;

2° 0 gr. 269 + 0 gr. 079 = 0 gr. 348 d'alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche.

L'intérêt de la question était donc de chercher à obtenir ce résultat en une seule opération.

Pour cela j'ai commencé par faire varier la durée de chaque agitation ; celle-ci n'étant pas spécifiée par le Codex, il était intéressant de la préciser.

Voici quelles sont les durées d'agitation suffisamment prolongées pour obtenir le meilleur rendement en évi-

tant cependant le plus possible l'émulsion complète de l'éther, toujours facile à se produire :

Délayer la poudre comme il a été dit plus haut, laisser en contact 1/4 d'heure. Agiter (50 secousses environ, 3 fois en 5 minutes). Ajouter 5 cc. d'ammoniaque officinale et 100 cc. d'éther rectifié. Agiter (50 secousses environ, 5 ou 6 fois en 10 minutes), laisser au repos 1/4 d'heure.

Séparer l'éther qu'on recueille dans une deuxième ampoule. Recommencer encore deux fois l'épuisement à l'éther, de la même façon. Les liqueurs éthérées étant réunies, y verser 10 cc. d'acide azotique à 1/10, plus 10 cc. d'eau. Agiter fortement (50 secousses environ, 5 ou 6 fois en 10 minutes) et laisser déposer (5 minutes). Soutirer la solution acide dans un vase à précipitation chaude. Laver l'éther à quatre reprises avec 20 cc. d'eau distillée (à chaque fois, agitation de 50 fortes secousses, 5 ou 6 fois en 10 minutes) et repos (5 minutes), puis décantation.

Réunir les eaux de lavage à la solution acide, chasser l'éther au B. M. et continuer comme précédemment.

Malgré ces agitations fréquentes et prolongées, il fut impossible de retirer tous les alcaloïdes de la poudre avec la quantité d'éther indiquée par le Codex pour l'extrait.

Seule la quantité d'eau indiquée pour l'épuisement de l'éther est suffisante.

Il était donc indispensable d'augmenter la proportion d'éther pour obtenir, en un seul dosage, la quantité totale d'alcaloïdes contenus dans l'échantillon de poudre à essayer.

Je fis alors, avec le même échantillon A, un nouveau dosage ; mais, au lieu de traiter la poudre seulement par

300 cc. d'éther, j'ai continué l'épuisement par une quatrième quantité de 100 cc. d'éther (un centimètre cube de celui-ci fut prélevé et évaporé, puis le résidu acidulé par quelques gouttes d'acide azotique à 1/10 ; une goutte de réactif Valser a donné un léger trouble facilement perceptible sur un écran noir). J'ai fait alors un cinquième épuisement par 100 cc. d'éther ; celui-ci contenait encore des traces d'alcaloïdes.

Toutes ces quantités d'éther furent réunies dans une même ampoule, comme précédemment.

Un sixième épuisement ne décelait plus trace d'alcaloïdes. Donc, 500 cc. d'éther avaient été nécessaires, mais suffisants pour l'épuisement total.

J'ai continué mon dosage, comme précédemment. Après avoir ajouté 10 cc. d'acide azotique au 1/10 et 10 cc. d'eau distillée, les quatre lavages suivants à l'eau distillée furent suffisants pour retirer à l'éther tous les alcaloïdes.

Trois dosages effectués dans ces conditions sur l'échantillon A me fournirent les résultats suivants :

Poids du précipité de $I^2\,TuO^3.SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche
0 gr. 043	0 gr. 340
0 gr. 044	0 gr. 348
0 gr. 044	0 gr. 348

Ces résultats concordent entre eux et aussi parfaitement avec ceux obtenus dans les expériences précédentes (où la quantité totale d'alcaloïdes avait été trouvée en additionnant les résultats de deux dosages fractionnés).

Il était donc possible de doser en une seule opération tous les alcaloïdes contenus dans la poudre d'aconit

Nous l'avons vérifié encore en dosant un certain nombre d'échantillons commerciaux.

Voici donc le mode opératoire que nous estimons devoir exposer ici en détail :

1° Chercher le degré d'humidité de l'échantillon à étudier ;

2° Prélever le poids d'échantillon correspondant à 10 gr. de poudre sèche. Verser alors dans une ampoule à décantation 5 à 6 cc. d'eau distillée, puis la poudre, puis 10 cc. d'acide azotique au dixième, et enfin la quantité d'eau nécessaire et suffisante pour obtenir la consistance fluide. Laisser en contact un quart d'heure, puis agiter (50 secousses, 3 fois en 5 minutes), ajouter ensuite 100 cc. d'éther rectifié, puis 5 cc. d'ammoniaque officinale. Agiter (50 secousses, 3 fois en 5 minutes). Laisser reposer un quart d'heure, après avoir imprimé à l'ampoule un léger mouvement giratoire qui facilitera la séparation du liquide éthéré. Laisser ensuite couler doucement dans un verre à pied le mélange de poudre, d'éther et d'eau. L'éther se sépare ainsi plus facilement. Le recueillir dans une deuxième ampoule à décantation, d'au moins 750 cc.

Recommencer l'épuisement de la solution ammoniacale avec 100 cc. d'éther que l'on joindra aux premiers, en agitant (50 secousses, 5 fois en 10 minutes). Opérer de même une troisième fois Continuer alors l'épuisement encore 2 fois avec 100 cc. d'éther chaque fois, et s'assurer qu'une sixième quantité d'éther, après avoir été agitée avec la solution ammoniacale, ne contient plus d'alcaloïdes ; c'est-à-dire qu'une partie aliquote de cet éther, évaporée dans un verre de montre, où l'on verse quelques gouttes d'eau distillée et d'acide azotique au

dixième, puis une goutte de réactif de Valser et Mayer, ne donne plus de trouble avec celui-ci.

Dans le cas où cette portion d'éther contiendrait encore des alcaloïdes, la joindre aux précédentes, et continuer l'épuisement jusqu'à plus traces d'alcaloïdes dans la poudre.

Les liqueurs éthérées étant réunies, y verser 10 cc. d'acide azotique à 1/10 et 10 cc. d'eau distillée, agiter (50 fortes secousses, 5 ou 6 fois en 10 minutes), laisser reposer 5 minutes, après avoir imprimé à l'ampoule un léger mouvement giratoire, pour faciliter la séparation des deux liquides.

Soutirer la solution acide dans un vase à précipitation chaude, après l'avoir filtrée sur un très petit filtre, laver l'éther à 4 reprises différentes avec 20 cc. d'eau distillée en ayant soin d'agiter à chaque fois de la même façon que la première.

Réunir les eaux de lavage à la solution acide, en les filtrant aussi sur le petit filtre, chaque portion l'une après l'autre, les dernières lavant ce filtre.

Chasser ensuite au B. M. l'éther dissous. Après refroidissement, verser dans le vase à précipiter 15 cc. d'une solution d'acide silicotungstique à 5 o/o et 20 cc. d'acide azotique à 1/10. Chauffer le tout à feu nu, jusqu'à commencement d'ébullition.

Laisser refroidir et abandonner au repos au moins 24 heures.

Recueillir sur un filtre sans plis le précipité de silicotungstate formé, en ayant soin de faire repasser une seconde fois sur ce filtre le liquide filtré, celui-ci contenant encore de fines particules de silicotungstate d'alcaloïdes.

Laver ensuite ce précipité avec de l'eau distillée froide,

jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de réaction acide au tournesol.

Faire sécher le filtre à + 100° et calciner le précipité dans un creuset de porcelaine taré.

Le poids du résidu multiplié par le coefficient 0,793 donne le poids des alcaloïdes contenus dans 10 gr. de poudre sèche.

Je terminerai ce chapitre par deux observations pratiques :

1° Dans le cas où une émulsion totale de l'éther avec la poudre se produirait, pour faciliter la séparation de l'éther, décanter dans un verre à pied en laissant couler doucement le mélange. Recueillir l'éther qui surnage dans le verre. Prendre ensuite le verre au sommet et imprimer à la base un mouvement de pendule, l'éther surnage, le décanter ;

2° Avant chaque épuisement du mélange ammoniacal par l'éther, rincer avec cet éther le verre dans lequel on a décanté précédemment le mélange ammoniacal.

CHAPITRE III

Quelques résultats obtenus en appliquant la méthode précédente au dosage de poudres de racines d'aconit (échantillons commerciaux).

Echantillons	Poids du précipité de 12 TuO^3. SiO^2		Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche	
	1er dosage	2e dosage	1er dosage	2e dosage
A	0 gr. 044	0 gr. 044	0 gr. 348	0 gr. 348
B	0 gr. 034	0 gr. 035	0 gr. 269	0 gr. 277
C	0 gr. 039	0 gr. 038	0 gr. 309	0 gr. 301
D	0 gr. 043	0 gr. 043	0 gr. 340	0 gr. 340
E	0 gr. 040	0 gr. 039	0 gr. 317	0 gr. 309
F	0 gr. 045	0 gr. 045	0 gr. 350	0 gr. 350
G	0 gr. 080	0 gr. 080	0 gr. 634	0 gr. 634

CHAPITRE IV

Dosage de poudres de finesses différentes obtenues en partant d'un échantillon moyen de racines d'aconit concassées.

Cette expérience a été entreprise en vue d'étudier quelle pourrait être l'influence de la ténuité différente des poudres d'aconit sur le dosage des principes actifs qu'elles contiennent.

Avec un échantillon moyen de racines d'aconit concassées, j'ai préparé :

1° Une poudre très grossière, passée au crible n° 3 ;

2° Une poudre grossière, passée au tamis n° 9 ;

3° Une poudre demi-fine, passée au tamis n° 15 ;

4° Une poudre fine, passée au tamis n° 37.

J'ai procédé ensuite, avec la méthode décrite précédemment, au dosage des alcaloïdes contenus dans chacune de ces poudres.

Les résultats obtenus sont identiques, ce qu'il était facile de prévoir, puisque nous partions d'un même lot de racines ; mais les quantités d'éther qu'il a fallu mettre

en œuvre pour l'extraction complète des principes actifs de ces différents échantillons varient de 700 à 400 cc.

Ceci est résumé dans le tableau suivant :

N° du tamis	Poids du précipité de 12 TuO^3. SiO^2		Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. de poudre		Nombre de cc. d'éther nécess. à l'épuisement
	1er dosage	2e dosage	1er dosage	2e dosage	
3	0 gr. 080	0 gr. 079	0 gr. 634	0 gr. 626	700 cc.
9	0 gr. 080	0 gr. 080	0 gr. 634	0 gr. 634	700 cc.
15	0 gr. 080	0 gr. 079	0 gr. 634	0 gr. 626	500 cc.
37	0 gr. 080	0 gr. 080	0 gr. 634	0 gr. 634	400 cc.

Comme conclusion à cette étude particulière, nous dirons donc qu'en employant la méthode précédente :

1° Il est possible, en faisant varier la quantité d'éther, d'enlever tous les alcaloïdes à une poudre, quelle que soit sa finesse ;

2° Il est cependant préférable d'opérer le dosage des principes actifs des racines d'aconit sur leur poudre fine (tamis 30 ou 37) : la quantité d'éther à mettre en œuvre étant plus faible, et d'autre part les décantations se faisant avec plus de facilité.

CHAPITRE V

Essai d'épuisement de la poudre d'aconit par lixiviation à chaud avec de l'eau additionnée d'acide azotique.

Afin d'éviter les émulsions qui peuvent se produire dans l'ampoule à décantation lors de l'épuisement de la poudre d'aconit par le mélange d'éther et d'ammoniaque, j'ai cherché à remplacer le mode opératoire précédent par une lixiviation.

Cette lixiviation fut faite à chaud (45°) avec une solution très étendue d'acide azotique (à 1/1000), en se servant d'un appareil à lixiviation dont la température peut être réglée et maintenue constante, et dont on trouvera la description un peu plus loin.

Voici quel est le mode opératoire qui a été suivi. L'essai a d'abord été fait avec 10 gr. 540 de l'échantillon A, correspondant à 10 gr. de poudre sèche.

Cette quantité de poudre a été additionnée de 10 cc. de solution d'acide azotique à 1/100, et mise en contact avec celui-ci, quatre heures en vase clos, après quoi, la

poudre humide a été tamisée, puis laissée au repos encore 2 heures.

Introduite ensuite dans le lixiviateur (en suivant les règles indiquées par le Codex), elle fut imbibée de 15 cc. d'acide azotique à 1/1000 et maintenue en contact pendant 12 heures.

La lixiviation fut pratiquée ensuite avec 100 cc. de solution d'acide azotique à 1/1000.

Cette solution acide a été recueillie dans une ampoule à décantation, contenant déjà 5 cc. d'ammoniaque et 100 cc. d'éther, puis agitée, suivant les indications déjà données (50 fortes secousses, 5 ou 6 fois en 10 minutes) ; l'éther décanté fut séparé ; la solution aqueuse lavée encore 2 fois avec chaque fois 100 cc. d'éther, en opérant de la même façon.

Les alcaloïdes devaient donc se trouver dans l'éther. J'ai procédé alors à leur dosage en suivant le mode opératoire indiqué plus haut, et j'ai obtenu le résultat suivant :

Poids du précipité d'acide silicique et d'acide tungstique : 0 gr. 033 correspondant à 0 gr. 261 d'alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche.

Cette quantité était donc plus faible que celle décelée par les dosages précédents (0 gr. 348).

La poudre lixiviée contenait donc encore des alcaloïdes ; pour m'en assurer, j'ai procédé à une nouvelle lixiviation, dans les mêmes conditions que précédemment, qui me fournit le résultat suivant :

Poids du précipité d'acide silicique et d'acide tungs-

tique : 0 gr. 001 correspondant à 0 gr. 007 d'alcaloïdes pour 100 gr. de poudre sèche A.

Je n'avais donc pas encore retiré tous les alcaloïdes. Je procédai alors à une 3e lixiviation, puis à une 4e et à une 5e : les solutions ainsi obtenues contenaient encore des alcaloïdes décelés par le réactif de Valser et Mayer ; seulement à la 6e lixiviation on n'en retrouvait plus.

Une nouvelle expérience entreprise dans les mêmes conditions, mais à la température de 50°, me donna sensiblement les mêmes nombres que précédemment.

De même pour une lixiviation faite à froid avec de l'éther, la poudre ayant été humectée par 5 cc. d'ammoniaque et 5 cc. d'eau.

Cette lixiviation ne devait donc me conduire à aucun résultat pratique, ce mode opératoire étant en effet beaucoup plus long que le précédent.

Je vais cependant donner ici la description de l'appareil que j'avais imaginé pour cette lixiviation, celui-ci pouvant être utilisé pour d'autres recherches.

Il se compose :

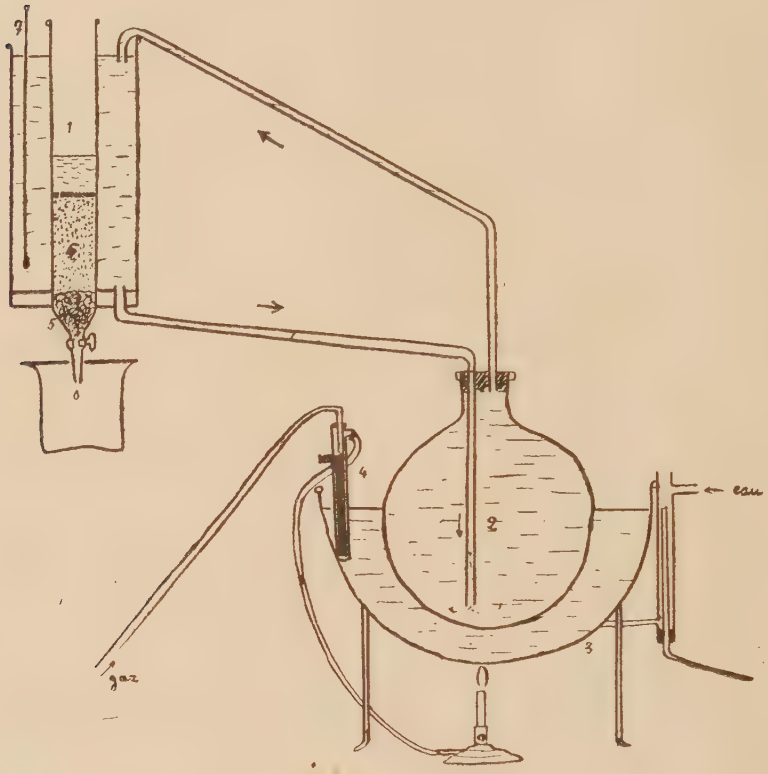
1° D'un récipient cylindrique, à base conique, terminé par un robinet, récipient dans lequel on fait la lixiviation ;

2° Autour de celui-ci se trouve une enveloppe cylindrique fermée à l'extrémité inférieure, et pouvant contenir de l'eau, qui sera élevée à la température voulue, celle-ci indiquée par un thermomètre ;

3° Un ballon rempli d'eau, se trouvant placé dans un plan inférieur à celui du dispositif précédent et relié à ce dernier par deux tubes de verre coudés.

Le ballon plonge dans un bain-marie à température constante, qui permet d'élever la température de l'eau

contenue dans le ballon et provoque ainsi une circulation de cette eau chaude autour du lixiviateur (thermosiphon).



1. Lixiviateur.
2. Ballon contenant de l'eau.
3. Bain-marie.
4. Régulateur.
5. Coton de verre.
6. Poudre à lixivier.
7. Thermomètre.

Avantages de cet appareil :

1° Il permet d'avoir une tempèrature quelconque, qui se maintiendra constante, sans qu'il soit besoin de surveiller l'appareil ;

2° On peut employer pour la lixiviation un liquide inflammable, et cela sans danger, le liquide étant éloigné de la flamme et pouvant même en être séparé par un écran.

CHAPITRE VI

Dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit. — Etude de la méthode du Codex. — Modifications devant y être apportées.

Après avoir étudié le dosage des alcaloïdes dans la poudre d'aconit, il me restait à l'étudier dans l'extrait.

J'ai tout d'abord utilisé le mode opératoire indiqué par le Codex (j'ai donné au début de ce travail les raisons de ce choix) ; or, dans l'énoncé de cette méthode, un mot avait attiré mon attention : le Codex indique, en effet, qu'en opérant suivant le mode qu'il a proposé, on a *sensiblement* la quantité d'alcaloïdes contenue dans 5 gr. d'extrait (c'est-à-dire la prise d'essai).

J'ai voulu, en premier lieu, me rendre compte des raisons pour lesquelles on n'obtenait pas exactement la quantité d'alcaloïdes contenue dans la prise d'essai, et ensuite je me suis appliqué à modifier le mode opératoire de façon à déceler, comme je l'ai fait pour la poudre, en un seul dosage, la quantité totale d'alcaloïdes contenus dans la prise d'essai, et par conséquent avoir un résultat exact :

Avec un échantillon commercial, que j'appellerai échantillon 1, je fis un premier dosage en suivant exactement le mode opératoire indiqué par le Codex, mais en faisant les agitations d'une même durée que celles déterminées pour la poudre.

J'ai obtenu en procédant simultanément à deux expériences identiques, les résultats suivants :

Poids du précipité de $12\ TuO^3.\ SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait
0 gr. 059	0 gr. 9357
0 gr. 060	0 gr. 951

Le résidu de ces deux opérations a été repris à nouveau par la même méthode. c'est-à-dire épuisé encore par 3 fois 100 cc. d'éther, en opérant rigoureusement comme précédemment.

Il contenait encore :

Poids du précipité de $12\ TuO^3.\ SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait
0 gr. 007	0 gr. 111
0 gr. 006	0 gr. 095

Ainsi épuisés 2 fois par la méthode officinale complétée par des agitations précises, ces extraits ne contenaient plus d'alcaloïdes (vérification avec le réactif de Valser).

On obtenait donc au total, pour l'échantillon 1, les quantités suivantes :

Poids total des 2 précipités de $12\ TuO^3.\ SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait
0 gr. 059 + 0 gr. 007 = 0 gr. 066	1 gr. 046
0 gr. 060 + 0 gr. 006 = 0 gr. 066	1 gr. 046

Un deuxième échantillon commercial (échantillon 2) titré de la même façon me donna dans la première opération :

1° Poids du précipité : 0 gr. 060, correspondant à 0 gr. 9516 d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait.

2° Pour le résidu, poids du précipité : 0 gr. 004, correspondant à 0 gr. 0631 d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait.

Ce qui représentait comme quantité totale d'alcaloïdes :

Poids total des précipités : 0 gr. 60 + 0 gr. 004 = 0 gr. 064, correspondant à 1 gr. 015 d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait.

La teneur en alcaloïdes de ces deux extraits est donc légèrement supérieure à celle qu'ils devraient avoir (1 gr. d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait), ceci tenant à ce qu'en opérant comme l'indique le Codex, on ne dose qu'une partie des principes actifs contenus dans ces extraits.

Pour les titrer en une seule fois, j'ai procédé comme pour la poudre, c'est-à-dire augmenté la quantité d'éther mise en œuvre, et fait les agitations de durée déterminée.

400 cc. d'éther ont été nécessaires et suffisants pour épuiser complètement 5 gr. d'extrait n° 1.

De même pour l'extrait n° 2.

Cette façon d'opérer me conduisit aux résultats suivants, concordant avec les précédents :

Echantillons	Poids du précipité de $12\,TuO^3.SiO^2$	Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait
1	0 gr. 066	1 gr. 046
2	0 gr. 064	1 gr. 015

Voici en détail le **mode opératoire** :

Peser exactement 5 gr. d'extrait. Le délayer dans 25 cc. d'eau distillée, ajouter 10 cc. d'acide azotique au dixième. Introduire le tout dans une ampoule à décantation, agiter (*50 fortes secousses, 3 fois en 5 minutes*) et ajouter d'abord 100 cc. d'éther rectifié, puis 5 cc. d'ammoniaque. Agiter (50 fortes secousses, 5 fois en 10 minutes).

Laisser reposer *5 minutes* après avoir donné à l'ampoule un léger mouvement giratoire qui facilite la séparation des deux liquides.

Séparer l'éther qu'on recueille dans une 2me ampoule à décantation, d'au moins 750 cc.

Recommencer l'épuisement de la solution ammoniacale avec 100 cc. d'éther qu'on joindra aux premiers.

Opérer de même une 3me fois, avec la même quantité d'éther, toujours en agitant de la même façon.

Continuer alors l'épuisement, encore 3 fois avec 50 cc. d'éther, et s'assurer chaque fois qu'une quatrième portion de 50 cc., après avoir été agitée avec la solution ammoniacale d'extrait, ne contient plus d'alcaloïdes, c'est-à-dire qu'une partie aliquote de cet éther, évaporée dans un verre de montre où l'on verse quelques gouttes d'eau et d'acide azotique à 1/10, puis une goutte de réactif de Valser et Mayer, ne donne plus de trouble avec celui-ci.

Dans le cas où cette portion d'éther contiendrait encore des alcaloïdes, la joindre aux précédentes, et continuer l'épuisement comme il vient d'être dit.

Les liqueurs éthérées étant réunies, y verser 10 cc. d'acide azotique à 1/10 et 10 cc. d'eau distillée, agiter (50 secousses, 5 ou 6 fois en 10 minutes), laisser reposer (5 minutes) après avoir imprimé à l'ampoule un léger mouvement giratoire.

Soutirer la solution acide dans un vase à précipitation chaude, *après l'avoir filtrée sur un très petit filtre*. Laver l'éther à 4 reprises avec 20 cc. d'eau distillée en agitant chaque fois comme précédemment.

Réunir les eaux de lavage à la solution acide *en les filtrant aussi sur le petit filtre, chaque portion l'une après l'autre, les dernières lavant ce filtre.*

Chasser l'éther dissous au B. M.

Après refroidissement, verser dans le verre à précipiter 15 cc. d'une solution d'acide silicotungstique à 5 o/o et 20 cc. d'acide azotique à 1/10. Chauffer le tout à feu nu jusqu'à commencement d'ébullition.

Recueillir sur un filtre sans plis le précipité de silicotungstate formé *en ayant soin de faire repasser une 2me fois sur ce filtre le liquide filtré, celui-ci contenant encore des particules très ténues de silicotungstate d'alcaloïdes.*

Laver ensuite le précipité avec de l'eau distillée froide, jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de réaction acide au tournesol. Faire sécher le filtre à 100° et calciner le précipité dans un creuset de porcelaine taré. Le poids du résidu multiplié par le coefficient 0.793 *donne le poids* des alcaloïdes contenus dans 5 grammes d'extrait.

CHAPITRE VII

Quelques résultats comparatifs obtenus en appliquant la méthode précédente et la méthode du Codex au dosage d'extraits commerciaux.

La méthode que nous venons de décrire a été appliquée, en même temps que celle du Codex, au dosage des principes actifs dans les extraits commerciaux d'aconit et a fourni les résultats suivants :

	Poids du précipité de $12\,TuO^3.SiO^2$		Correspondance en alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait		
Echantillons	Méthode Codex modifiée	Méthode Codex	Méthode Codex modifiée	Méthode Codex	Différence
1	0 gr. 066	0 gr. 060	1 gr. 046	0 gr. 951	0 gr. 095
2	0 gr. 065	0 gr. 060	1 gr. 030	0 gr. 951	0 gr. 079
3	0 gr. 066	0 gr. 060	1 gr. 046	0 gr. 951	0 gr. 095
4	0 gr. 065	0 gr. 059	1 gr. 030	0 gr. 935	0 gr. 095
5	0 gr. 064		1 gr. 015		
6	0 gr. 067	0 gr. 064	1 gr. 062	1 gr. 015	0 gr. 047

Nous pouvons donc constater par ces résultats que les extraits dosés par la méthode du Codex ont sensiblement le titre légal, mais que leur titre est encore plus rapproché de celui indiqué par la pharmacopée quand ils sont dosés par la méthode du Codex complétée; il est même, dans ce cas, plutôt légèrement au-dessus.

TROISIÈME PARTIE

Préparation d'extraits d'aconit :

1° Par la méthode du Codex ;

2° Par l'emploi de quelques variantes.

Quelques extraits d'aconit ont été préparés en partant de l'échantillon F de poudre (contenant 0 gr. 350 d'alcaloïdes pour cent) et passé au tamis 25 (celui indiqué par le Codex).

1° L'un a été obtenu en suivant rigoureusement le mode opératoire indiqué par le Codex ;

2° Le second en faisant une lixiviation de la même façon que précédemment, mais avec de l'alcool additionné d'ammoniaque (10 cc. d'ammoniaque pour 750 gr. d'alcool à 70°);

3° Le troisième en opérant toujours de la même manière mais en additionnant cette fois, d'acide azotique dilué, l'alcool nécessaire (10 cc. d'acide azotique à 1/10 pour 750 cc. d'alcool à 70°);

4° Le quatrième en suivant le procédé du Codex, mais la lixiviation étant faite à 35° de température ;

5° Enfin le dernier en suivant encore le Codex, mais la lixiviation étant faite à 50° de température.

La lixiviation est faite dans toutes ces expériences avec 125 gr. de poudre F et 750 gr. d'alcool à 70°, et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

125 gr. de l'échantillon F renferment 0 gr. 437 d'alcaloïdes.

Méthodes employées pour la préparation des extraits	Poids d'extrait obtenu	Poids d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait dosés par la méthode		Poids total d'alcaloïdes retrouvés dans l'extrait
		du Codex	du Codex complétée	
Codex.....	36 gr. 50	1 gr. 030	1 gr. 094	0 gr. 399
Alcool + ammoniaque	34 gr.	0 gr. 935	0 gr. 983	0 gr. 334
Alcool + acide azotiq.	35 gr. 50	1 gr. 015	1 gr. 062	0 gr. 377
Codex à 35°.....	35 gr.	1 gr. 030	1 gr. 094	0 gr. 382
Codex à 50°.....	35 gr.	1 gr. 046	1 gr. 094	0 gr. 382

Il résulte donc de cette étude particulière que le mode opératoire prescrit par le Codex pour la préparation de l'extrait d'aconit semble donner le meilleur résultat en extrait.

L'examen du tableau montre en outre que les poudres ainsi lixiviées doivent contenir encore une certaine dose d'alcaloïdes; traitées en effet par une nouvelle quantité d'alcool (750 gr.) elles me fournirent 2 gr. d'un extrait à alcaloïdes; mais l'enlèvement de ces derniers n'était pas encore complet, car ces poudres ainsi lixiviées 2 fois précipitaient encore, quoique faiblement, par le réactif de Valser.

Donc, au point de vue pratique, l'augmentation de la

quantité d'alcool prescrite par le Codex pour la lixiviation n'aurait pas d'intérêt.

J'ai procédé ensuite à deux autres expériences avec un échantillon (G) de poudre très grossière (tamis 3) :

1° 125 gr. de cet échantillon furent lixiviés en suivant les indications du Codex, avec 750 gr. d'alcool ;

2° Une opération identique fut exécutée à 35° de température.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

125 gr. de l'échantillon G renferment 0 gr. 792 d'alcaloïdes :

Méthodes employées pour la lixiviation	Poids d'extrait obtenu	Poids d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait dosés par la méthode		Poids total d'alcaloïdes retrouvés dans l'extrait
		du Codex	du Codex complétée	
—	—	—	—	—
Codex : 1°	30 gr.	1 gr. 062	1 gr. 090	0 gr. 570
— 2°	31 gr.	1 gr. 046	1 gr. 887	0 gr. 584
Codex 35° : 1°	25 gr.	1 gr. 062	2 gr. 530	0 gr. 632
— 2°	25 gr.	1 gr. 062	2 gr. 490	0 gr. 622

5 gr. de l'extrait Codex (2e expérience) furent additionnés de 5 gr. d'extrait de chiendent et mélangés parfaitement.

De même, à 5 gr. de l'extrait obtenu par lixiviation à 35° (2e expérience) furent aussi ajoutés 5 gr. d'extrait de chiendent.

Ces deux nouveaux extraits ainsi obtenus furent dosés par la méthode du Codex et par celle-ci complétée.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Extraits aconit + chiendent	Poids du précipité de 12 TuO^3. SiO^2		Poids d'alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait	
	dosage Codex	dosage Codex complété	dosage Codex	dosage Codex complété
Codex.....	0 gr. 059	0 gr. 062	0 gr. 935	0 gr. 983
Codex à 35°.....	0 gr. 066	0 gr. 079	1 gr. 046	1 gr. 252

Ceci nous montre donc, une fois de plus, que la quantité d'éther indiquée par le Codex pour l'épuisement d'un extrait d'aconit, qui serait riche en principes actifs, est insuffisante.

En effet, un extrait d'aconit contenant en réalité 2 gr. 19 d'alcaloïdes pour cent ne semblerait contenir, en employant la méthode de dosage du Codex, que 1 gr. 062.

Après avoir dédoublé celui-ci avec de l'extrait de chiendent, la méthode du Codex nous décèle encore 1 gr. 046 (au lieu de 1 gr. 252 qu'il renferme alors).

CONCLUSIONS

J'ai déjà signalé à la fin de chacune des divisions de ce travail les conclusions particulières qu'il convenait de tirer ; j'exposerai donc ici les idées générales qui se dégagent de ce mémoire :

1° Les méthodes proposées pour le dosage des alcaloïdes sont nombreuses et variées, et une mise au point s'imposait. J'ai essayé de réunir ces méthodes, et plus particulièrement celles traitant de l'aconit, de la belladone, de la colchique, de la digitale, de la jusquiame et de l'ipéca, drogues avec lesquelles on prépare les extraits alcooliques à 70°.

2° Plus particulièrement encore j'ai essayé de préciser pour le dosage des alcaloïdes de l'aconit la méthode officielle indiquée seulement pour l'extrait dans le Codex. L'application de cette méthode a été étudiée dans le titrage des principes actifs de la poudre.

La méthode indiquée par le Codex, et que j'ai appliquée aussi à la poudre, mérite d'être complétée par les détails suivants :

a) Augmentation de la quantité d'éther à mettre en œuvre : la proportion indiquée dans la pharmacopée n'est pas suffisante pour enlever tous les alcaloïdes à l'extrait ou à la poudre ; en outre, cette quantité varie aussi avec la ténuité de la poudre analysée.

b) Après agitation avec l'éther, *filtrer* les solutions acides décantées.

c) *Filtrer au moins deux fois, sur le même filtre,* la liqueur contenant le précipité de silicotungstate d'alcaloïdes ; ce précipité étant très ténu passe en assez grande quantité à travers le filtre, à la 1re filtration.

d) Durée des agitations : 50 secousses environ, 5 ou 6 fois en 10 minutes (« l'agiter quelques instants » du Codex n'étant ni précis ni suffisant).

3° L'application de cette méthode complétée a été faite au dosage d'extraits d'aconit commerciaux et nous avons pu constater que ceux-ci possédaient le titre exigé par le Codex.

4° Pour la préparation de l'extrait d'aconit, le mode opératoire indiqué par le Codex mérite d'être maintenu, les variantes que j'avais cru apporter à cette méthode m'ayant donné généralement un rendement moindre.

BIBLIOGRAPHIE

Astruc (A.). — Etude sur le dosage alcalimétrique des alcaloïdes (Thèse de doctorat en pharmacie. Montpellier, 1901).

Barclay. — Dosage des alcaloïdes dans la feuille de belladone (Journ. and Trans., XXIII, 740-742, 1892-1893).

Béal et Brady. — Méthode à l'acide chlorhydrique pour le dosage des alcaloïdes (Journ. de pharm. et chimie (7), t. 14, p. 85, 1916, d'après Journ. Ind. and Eng. chem., p. 48, janvier 1916).

Beausite. — Etude sur la teneur alcaloïdique de la belladone cultivée (Thèse de doctorat en pharmacie. Paris, 1919).

Bertrand (G.).— Emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes (Bull. Soc. chim. (3), t. 21, p. 434, 1899).

Bredemann. — Recherches sur la teneur des semences et bulbes de colchique en alcaloïdes (Journ. pharm. et chimie (6), t. 19, p. 208, 1904, d'après Apotheker Zeitung, p. 817, 828, 840, 1903).

Burmann. — Dosage de la digitoxine et de la pseudo-digitoxine (Bull. Soc. chim. (4), t. 11, p. 221, 1912).

Cæsar-Loretz. — Dosage des alcaloïdes de la feuille de belladone (Geschäfts. Bericht von Cæsar u. Loretz, p. 26-28, 1905).

Coblentz. — Dosage des alcaloïdes dans la feuille de belladone (Journ. and Trans., XVI, 89-91, 1885-1886).

Daels. — Méthode pour le dosage des alcaloïdes dans les plantes officinales (Répert. pharm. (3), t. 24, p. 409, 1912, d'après Journ. pharm. d'Anvers, 31 juill. 1912).

Dragendorff. — Die chemische Werthbestimmung einiger Starkwirk in der Drogen und heraus ihnen angefertigten Arzneimischungen, 874 (St-Petersburg, 1874).

Dragendorff-Guntler.—Dosage des alc. de la feuille de belladone (Pharm. Zeitschr. f. Russland, VIII, p. 81-91, 1869).

Dunstan-Ransom. — Dosage des alc. dans la feuille de belladone (Pharm. Journ. and Trans., XIV, 624, 1883-1884).

— Dosage de l'extrait de belladone (Pharm. Journ. and Trans., XVI, 238-239, 1885-1886).

Ecalle. — Nouveau procédé de dosage des alcaloïdes. Application aux préparations d'aconit et d'aconitine (Thèse de doctorat en pharmacie. Paris, 1902. — Journ. pharm. et chimie (6), t. 14, p. 97, 1901.

— Méthode de dosage de la digitaline dans les préparations officinales de digitale (Journ. de pharm. et chimie (6), t, 17, p. 228 et 277, 1903).

Falières. — Emploi d'une solution d'oxyde de cuivre ammoniacal comme indicateur pour le dosage des alcaloïdes (Journ. pharm. et chimie (6), t. 10, p. 417, 1899).

Formanek. — Le vert d'alizarine comme indicateur coloré (Journ. pharm. et chimie (6), t. 12, p. 223, 1900, d'après Uber einen neuen Indicator Zeitschrift für analitische Chemie, t. 39, p. 99).

Forsberg. — Dosage des alcaloïdes dans la feuille de belladone (Journ. pharm. et chimie (6), t. 21, 1905, d'après Pharm. Post. f. 1, p. 2, 1905).

Frérichs-Tapis. — Dosage de l'émétine et de la céphéline (Bull. Soc. chim. (3), t. 30, p. 419, 1903).

Fromme. — Remarques sur le dosage des alcaloïdes dans les tubercules d'aconit et de belladone (Journ. pharm. et chimie (6), t. 18, p. 568, 1903, d'après Apotheker Zeitung, 1903, p. 650).

— Dosage de la digitale (Ber. von Cæsar und Loretz. Halle, 1901).

— Dosage des alcaloïdes de la feuille de belladone. (Geschäfts. Bericht von Cæsar und Loretz, p. 67-71, 1903).

Gordin. — Méthode alcalimétrique pour le dosage des alcaloïdes salifiables (Bull. Soc. chim. (3), t. 24, p. 473, 1900).

Gordin.— Dosage de l'ipéca (Répert. pharm. (3), t. 18, p. 508, 1906, d'après Amer. Journ. of Pharm., 461, 1906).

Gordin-Prescott. — Méthode générale d'extraction et de dosage des alcaloïdes (Bull. Soc. chimie (3), t. 22, p. 664, 1899).

— Etude sur la séparation et le dosage de la colchicine (Journ. pharm. et chimie (6), t. 13, p. 77, 1901).

Grandval-Lajoux.— Dosage des alcaloïdes à l'aide de l'iodure double de mercure et de potassium (Répert. de pharm. (3), t. 5, p. 436, 1893).

Gripps. — Dosage des alcaloïdes dans l'extrait de belladone (Pharm. Journ. and Trans., XXV, 793-796, 1894-1895).

Gunnar. — Dosage des alcaloïdes pour HgI^2 (Bull. Soc. chim. (4), t. 6, p. 683, 1909).

— Dosage de la colchique avec HgI^2 (Bull. Soc. chim. (4), t. 9, p. 263, 1909).

Hérissey. — Dosage de la belladone (Journ. pharm. et chim. (7), t. 10, p. 241, 1914).

— Dosage de l'ipéca (Journ. pharm. et chimie (7), t. 10, p. 238, 1914).

Javillier. — Dosage de la belladone (Bull. sciences pharm., XVII, 629-634, 1910).

Keller. — Dosage des alcaloïdes (Mitteilungen über die Werthbestimmung von Drogen Schweizer Wochenschrift f. Ch. und Ph., XXXII, 44-47, 56-58, 67-69, 121-126, 133-136, 1894).

Kraft. — Dosage de la digitale (Schweiz. Woch. f. Ch. u. Ph., nos 12, 13, 1911).

Kunz. — Dosage de l'extrait de belladone (Pharm. Germ., II, Arch. der Pharm., XXIII, 701-709, 1885).

Léger. — Dosage des alcaloïdes des feuilles de belladone (Journ. pharm. et chim. (6), t. 19, 329-337, 1904).

Léfort.— Dosage de la belladone (feuilles) (Journ. pharm. et chim. t. 15, p. 265-267, 1872).

Linde. — Bull. Soc. chim. (3), t. 22, p. 1072-1899, d'après Arch. Pharm., t. 237, p. 392, 20 sept. 1899 et 31 octob. 1899).

Leclère. — Dosage de l'extrait de belladone (Journ. pharm. et chim. (7), t. 5, p. 247, 1912).

Lyons. — Méthode générale perfectionnée des alcaloïdes (Journ. pharm. et chimie (6), t. 19, p. 155, 1904, d'après Pharm. Review, t. XXI, p. 428).

— Dosage des alcaloïdes de la feuille de belladone (Pharm. Review, XXVI, 22-24, 1908).

— Procédé simple pour le titrage des semences de colchique (Journ. pharm. et chim. (6), t. 30, p. 78, 1909, d'après Apothek. Zeitung, p. 241, 1909).

Marignac. — Préparation de l'acide silicotungstique (Annales de chimie et de pharmacie (4), t. 3, p. 5, 1864).

Mendini. — Dosage de l'émétine (Journ. pharm. et chimie (6), t. 3, p. 406, 1896, d'après Boll. chimico-farmaceuticó, p. 589, oct. 1895).

Merck. — Dosage des alcaloïdes dans la feuille d'aconit (Bericht über das Jahr., 195-206, 1906).

Panchaud. — Nouveau mode opératoire pour le dosage des alcaloïdes dans les drogues (Journ. pharm. et chim. (6), t. 19, p. 213, 1904, d'après Alcaloïdbestimmungen der Drogen. Allgemeiner Theil Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., p. 434-488, 494-500, 511-512, 1903).

— Dosage des alcaloïdes de l'aconit (Journ. pharm. et chimie (6), t. 19, p. 259, 1904, d'après Schweizer Wochenschrift f. Chem. u. Pharm., 512-515, 523-527, 532-536, 569-573, 585-588, 1903).

— Dosage des alcaloïdes de la belladone (Schweizürische Wochenschrift f. Ch. u. Pharm., XLI, 585-588, 1903).

Paterson. — Essai de la poudre d'ipéca (Répert. pharm. (3), t. 15, p. 416, 1903, d'après Pharm. Journ., II, p. 101, 1903).

Puckner. — Dosage de l'extrait de belladone (Pharm. Review, XVI, 324-328, 1898).

Ribaut. — Dosage de l'aconitine (Répert. pharm. (3), t. 23, p. 17, 1911, d'après Bull. sc. pharm., nov. 1910).

Richaud. — Etudes sur la teneur en aconitine de quelques échantillons d'alcoolature de feuilles d'aconit (Journ. pharm. et chim. (7), t. 23, p. 15, 1921).

Rosemont (De). — Emploi des acides organiques pour l'extraction des alcaloïdes (Bull. sciences pharm., t. 26, p. 23, 1919).

Rupp-Zinnius. — Dosage des alcaloïdes de la feuille de belladone (Pharm. Zeit., LIII, 737-738, 1908).

— Journ. pharm. et chimie (7), t. 3, p. 551, 1911, d'après Pharmatzevtitscheskij. Journ., p. 138, 1911).

Schaer. — Extraction et dosage des alcaloïdes dans les plantes (Journ. pharm. et chimie (6), t. 11, p. 180, 1900, d'après Zeitschrift f. analitische Chemie, XXXVIII, 469-472).

Schestopal. — Dosage de l'extrait de belladone (Chemisches Repertorium, 356, 1900).

Schmidt. — Dosage de la poudre de belladone (Apotheker Zeitung, XV, 13-14, 1900).

— Dosage de la jusquiame (Répert. pharm. (3), t. 12, p. 129, 1900, d'après Pharmaceutical Journal, p. 22, 1900).

Schulze. — Quelques particularités de la colchicine (Journ. pharm. et chimie (6), t. 15, p. 62, 1902, d'après Amer. Journ. of Pharm., t. 73, p. 293).

Schweissinger. — Procédé de dosage des alcaloïdes dans l'extrait de belladone (Pharm. Centralhalle, XXVII, 467-469, 492-493, 1886).

Self. — Cause d'erreur dans le dosage des alcaloïdes (Journ. pharm. et chim. (7), t. 12, p. 399, 1915).

Siedler. — Sur l'extraction des alcaloïdes (Répert. pharm. (3), t. 10, p. 267, 1898, d'après Berichte der deutsch. pharm. Gesellsch., 1898, p. 28).

Stœder. — Dosage des alcaloïdes dans les extraits d'aconit, de belladone et de jusquiame (Journ. pharm. et chimie (6), t. 14, p. 297, 1901. Pharm. Weekbl., 1901, n° 22, d'après Pharmaceutische Zeitung, XLVI, p. 541, 1901).

— Répert. pharm. (3), t. 12, p. 129, 1900 (d'après Pharmaceutical Journ., p. 22, 1900).

Thoms. — Emploi de l'iodure double de bismuth et de potassium pour le dosage des alcaloïdes (Journ. pharm. et chimie (6), t. 21, p. 605, 1905, d'après Die Verwendung der Kaliumwismutisdidlœsung zur Bestimmung von Alcaloïden (Ber. der deutsch. pharm. Gesellschaft, p. 85, 1905).

— Dosage de la poudre de belladone (Répert. pharm. (3), t. 17, p. 355, 1903 (d'après Berichte der deutsch. pharm. Gesellschaft, p. 85, 1905).

VANDERMEULEN. — Dosage de l'ipéca (Répert. pharm. (3), t. 21, p. 460, 1909, d'après Annales de pharm. de Louvain, juillet 1909).

WELESLER. — Elimination, à l'état de tartrate, de l'ammoniaque existant dans la plupart des drogues (Journ. pharm. et chimie (6), t. 26, p. 310, 1907, d'après Am. Journ. of pharm., LXXIX, p. 301, 1907).

WYROUBOFF. — Préparation de l'acide silicotungstique (Bull. Soc. minéralogique de France, t. 19, p. 227, 1896).

VU ET BON A IMPRIMER :
Montpellier, le 22 décembre 1921.
Le Président de la thèse,
A. ASTRUC.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 23 décembre 1921.
Le Doyen de la Faculté,
G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 24 décembre 1921.
Le Recteur,
Jules COULET.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — Examen des différents procédés généraux employés jusqu'à ce jour pour le dosage des alcaloïdes dans les plantes et dans les médicaments préparés au moyen de ces plantes 10

CHAPITRE II. — Méthodes particulières employées pour le dosage des alcaloïdes dans les extraits officinaux préparés avec l'alcool à 70° et dans les végétaux qui servent à les obtenir 30

1° Aconit 30
2° Digitale 39
3° Belladone 42
4° Jusquiame 46
5° Colchique 47
6° Ipéca 51

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — Essai infructueux de dosage de l'aconitine dans la poudre d'aconit, en suivant la méthode du Codex indiquée pour l'extrait, en employant pour ce dosage un échantillon de silicotungstate de soude.
Préparation de l'acide silicotungstique 55

Chapitre II. — 1° Essais de dosage des alcaloïdes dans des échantillons de poudre de racine d'aconit, au moyen de la méthode indiquée par le Codex pour l'extrait.
2° Complément de cette méthode 59

Chapitre III. — Quelques résultats obtenus en appliquant la méthode précédente au dosage de poudres de racines d'aconit (échantillons commerciaux) 68

Chapitre IV. — Dosage de poudres de finesses différentes obtenues en partant d'un échantillon moyen de racines d'aconit concassées 69

Chapitre V. — Essai d'épuisement de la poudre d'aconit par lixiviation à chaud avec de l'eau additionnée d'acide azotique 71
Appareil à lixiviation à chaud 74

Chapitre VI. — Dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit. — Etude de la méthode du Codex. — Modifications devant y être apportées 76

Chapitre VII. — Quelques résultats comparatifs obtenus en appliquant la méthode précédente et la méthode du Codex au dosage d'extraits commerciaux 81

TROISIÈME PARTIE

Chapitre unique. — Préparation d'extraits d'aconit :
1° Par la méthode du Codex ;
2° Par l'emploi de quelques variantes 83

Conclusions 87

Bibliographie 89